



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101883759 B

(45) 授权公告日 2014. 05. 21

(21) 申请号 200880118855. 7

C07D 239/48 (2006. 01)

(22) 申请日 2008. 10. 01

A01N 43/40 (2006. 01)

A01N 43/54 (2006. 01)

(30) 优先权数据

60/997, 210 2007. 10. 02 US

61/049, 536 2008. 05. 01 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2010. 06. 02

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2008/078423 2008. 10. 01

(87) PCT国际申请的公布数据

W02009/046090 EN 2009. 04. 09

(73) 专利权人 陶氏益农公司

地址 美国印第安纳州

(72) 发明人 杰弗里·埃普 保罗·施米泽

特里·鲍科 詹姆斯·鲁伊斯

卡拉·耶基斯 托马斯·西德尔

威廉·洛

(74) 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

11105

代理人 封新琴

(56) 对比文件

US 2003/0114311 A1, 2003. 01. 19, 说明书第 [004]-[0027], [0062]-[0076] 段, 化合物 1-263、权利要求 1-10.

WO 2007/092184 A2, 2007. 08. 16, 说明书第 1-3, 21-31 页、权利要求 1-22.

US 2007/0179059 A1, 2007. 08. 02, 说明书第 [0060]-[0064] 段、权利要求 1-14.

William K. Hagmann et al. Chemistry of 2-Substituted Pyrimidines. Studies Directed toward the Synthesis of the Pyrimidine Moiety of Bleomycin. 《J. Org. Chem.》. 1981, 第 46 卷 1413-1423.

Thomas R. Webb et al. Synthesis of benzoylpyrimidines as antagonists of the corticotropin-releasing factor-1 receptor. 《Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters》. 2004, 第 14 卷 3869-3873.

审查员 李士坤

(51) Int. Cl.

C07D 213/79 (2006. 01)

权利要求书3页 说明书53页

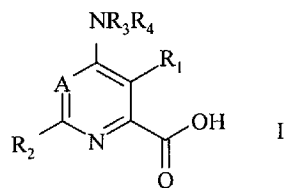
(54) 发明名称

2-取代的-6-氨基-5-烷基、烯基或炔基-嘧啶-4-羧酸和6-取代的-4-氨基-3-烷基、烯基或炔基吡啶-2-羧酸以及它们作为除草剂的用途

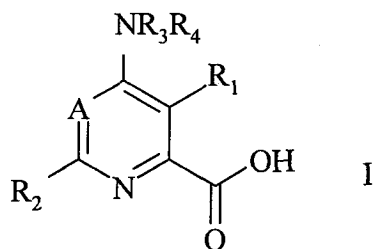
(57) 摘要

式 I 的在 5 位有烷基、烯基、炔基取代基的 6-氨基-嘧啶-4-羧酸和在 3 位有烷基、烯基、炔基取代基的 4-氨基吡啶-2-羧酸以及它们的胺衍生物和酸衍生物是潜在的除草剂, 展示出广谱的

杂草控制。



1. 式 I 化合物或其农用的羧酸基衍生物

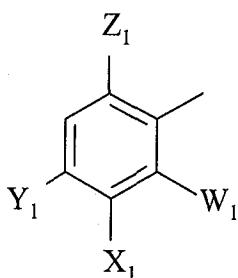


其中

A 表示 CR₅;

R₁ 表示 C₁-C₄ 烷基、C₁-C₄ 卤代烷基、C₂-C₄ 烯基、C₂-C₄ 卤代烯基、C₂-C₄ 炔基或 C₂-C₄ 卤代炔基;

R₂ 表示



其中

W₁ 表示 H 或卤素;

X₁ 表示 H 或 C₁-C₆ 烷氧基;

Y₁ 表示卤素;且

Z₁ 表示 H 或卤素;

R₃ 和 R₄ 独立地表示 H;且

R₅ 表示 H 或卤素;

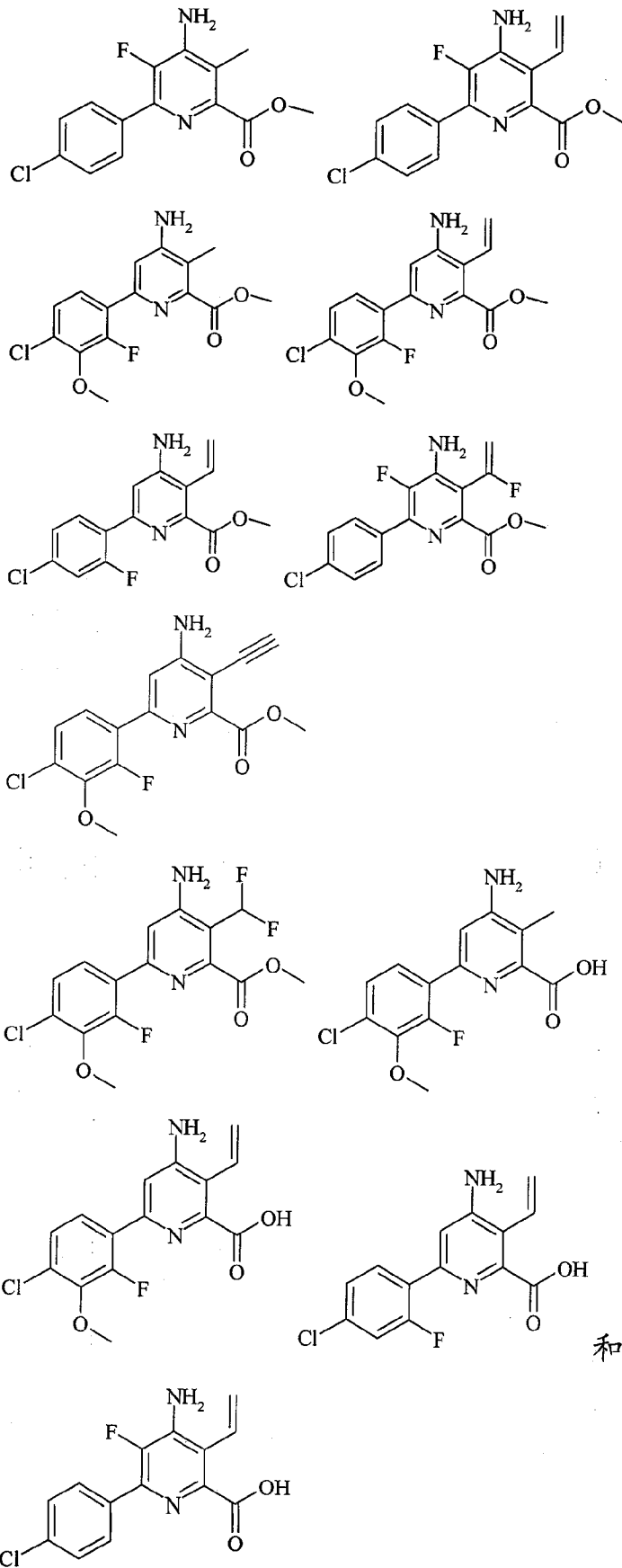
其中所述农用的羧酸基衍生物为盐或酯,其中所述酯为衍生自 C₁-C₁₂ 烷基醇、C₃-C₁₂ 烯基醇或 C₃-C₁₂ 炔基醇的酯。

2. 权利要求 1 的化合物,其中, R₁ 为 C₁-C₂ 烷基、C₁-C₂ 卤代烷基、C₂-C₃ 烯基或 C₂-C₃ 卤代烯基。

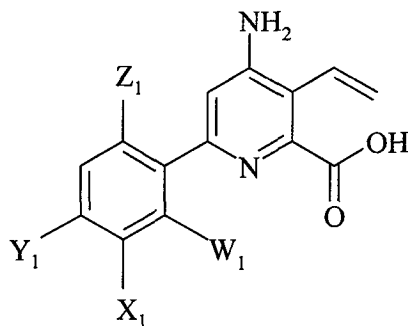
3. 权利要求 2 的化合物,其中, R₁ 为乙烯基。

4. 权利要求 1 的化合物,其中, W₁ 表示 H 或 F。

5. 权利要求 1 的化合物,其选自:



6. 具有下式的化合物或其农用的羧酸基衍生物



其中

W_1 表示 H 或 F；

X_1 表示 H 或 C_1-C_4 烷氧基；

Y_1 表示 Cl；

Z_1 表示 H 或 F；

其中所述农用的羧酸基衍生物为盐或酯，其中所述酯为衍生自 C_1-C_{12} 烷基醇、 C_3-C_{12} 烯基醇或 C_3-C_{12} 炔基醇的酯。

7. 一种除草组合物，其包含除草有效量的前述权利要求中任一项的化合物以及混合有农用辅料或载体。

8. 控制不期望的植被的方法，所述方法包括使所述植被或其所在地与除草有效量的前述权利要求中任一项的化合物或组合物接触，或将除草有效量的前述权利要求中任一项的化合物或组合物施用至土壤或灌溉用水，以防止植被的出芽。

2- 取代的 -6- 氨基 -5- 烷基、烯基或炔基 - 嘧啶 -4- 羧酸
和 6- 取代的 -4- 氨基 -3- 烷基、烯基或炔基吡啶 -2- 羧酸
以及它们作为除草剂的用途

[0001] 本申请要求于 2007 年 10 月 2 日提交的美国临时申请 60/997, 210 和于 2008 年 5 月 1 日提交的美国临时申请 61/049, 536 的优先权。

技术领域

[0002] 本发明涉及某些新的 2-(取代的)-6- 氨基 -5-(烷基、烯基或炔基)- 嘧啶 -4- 羧酸衍生物 (carboxylate) 和 6-(取代的)-4- 氨基 -3-(烷基、烯基或炔基) 吡啶 -2- 羧酸衍生物 (picolinate) 以及它们的衍生物, 还涉及这些化合物作为除草剂的用途。

背景技术

[0003] 本领域内已经记载了大量的嘧啶羧酸及其杀虫性质。WO 2005/063721A1、WO 2007/092184 A2 和美国专利 7, 300, 907 B2 披露了一类 2- 取代的 -6- 氨基 - 嘧啶 -4- 羧酸及在 5 位上具有卤素、氰基、氰硫基 (thiocyanato)、硝基、烷基、卤代烷基、烷氧基、硫代烷基和氨基取代基的它们的衍生物, 以及这些化合物作为除草剂的用途。

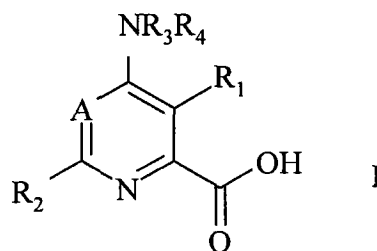
[0004] 本领域内已经记载了大量的吡啶 -2- 羧酸及其杀虫性质。美国专利 6, 297, 197 B1、6, 784, 137 B2 和 7, 314, 849 B2 和美国专利申请公开 2004/0198608 A1 披露了一类 6- 取代的 -4- 氨基吡啶 -2- 羧酸它们在 3 位上具有卤素、氰基、氰硫基、硝基、烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、硫代烷基和芳基氧基取代基的衍生物, 以及这些化合物作为除草剂的用途。

[0005] 目前已经发现 2-(取代的)-6- 氨基 -5-(烷基、烯基或炔基)- 嘧啶 -4- 羧酸和 6-(取代的)-4- 氨基 -3-(烷基、烯基或炔基) 吡啶 -2- 羧酸以及它们的衍生物是出色的除草剂, 具有针对木本植物 (woody plant)、禾本科草 (grass) 和苔草 (sedge) 以及阔叶杂草的广谱性杂草控制, 以及具有出色的对有益植物种类的选择性。这些化合物具有出色的毒理学或环境学性质 (profile)。

发明内容

[0006] 本发明包括式 I 化合物及其农用的羧酸基衍生物:

[0007]



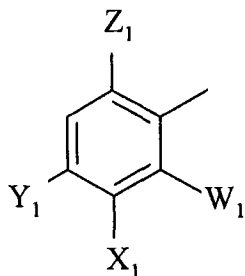
[0008] 其中

[0009] A 表示 N 或 CR₅;

[0010] R_1 表示 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_4 卤代烷基、 C_2-C_4 烷氧基烷基、 C_2-C_4 烷硫基烷基、 C_2-C_4 烯基、 C_2-C_4 卤代烯基、 C_2-C_4 烷氧基烯基、 C_2-C_4 烷硫基烯基 (thioalkylalkenyl)、 C_2-C_4 炔基或 C_2-C_4 卤代炔基、甲酰基、 C_2-C_4 烷基羰基、 C_2-C_4 卤代烷基羰基；

[0011] R_2 表示 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 卤代烷基或

[0012]



[0013] 其中

[0014] W_1 表示 H 或卤素；

[0015] X_1 表示 H、卤素、硝基、氰基、甲酰基、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_2-C_4 烷氧基烷基、 C_2-C_6 烷基羰基、 C_1-C_6 烷硫基、 C_1-C_6 烷基亚磺酰基、 C_1-C_6 烷基磺酰基、 C_2-C_4 烯基氧基、 C_2-C_4 炔基氧基、 C_2-C_4 烯基硫基、 C_2-C_4 炔基硫基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_2-C_6 卤代烯基、 C_2-C_6 卤代炔基、 C_1-C_6 卤代烷氧基、 C_2-C_4 卤代烷氧基烷基、 C_2-C_6 卤代烷基羰基、 C_1-C_6 卤代烷基硫基、 C_1-C_6 卤代烷基亚磺酰基、 C_1-C_6 卤代烷基磺酰基、 C_3-C_6 三烷基甲硅烷基、 C_2-C_4 卤代烯基氧基、 C_2-C_4 卤代炔基氧基、 C_2-C_4 卤代烯基硫基、 C_2-C_4 卤代炔基硫基、 $-C(O)OR_7$ 、 $-C(O)NR_6R_7$ 、 $-CR_6NOR_7$ 、 $-NR_6R_7$ 、 $-NR_6OR_7$ 、 $-NR_6SO_2R_7$ 、 $-NR_6C(O)R_7$ 、 $-NR_6C(O)OR_7$ 、 $-NR_6C(O)NR_6R_7$ 或 $-NCR_6NR_6R_7$ ；

[0016] Y_1 表示 H、卤素、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_6 卤代烷氧基、 C_2-C_6 烯基或 C_2-C_6 卤代烯基，或者，当 X_1 和 Y_1 连在一起时表示 $-O(CH_2)_nCH_2-$ 或 $-O(CH_2)_nO-$ ，其中 $n = 1$ 或 2 ；且

[0017] Z_1 表示 H 或卤素；

[0018] R_3 和 R_4 独立地表示 H、 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_6 烯基、 C_3-C_6 炔基、羟基、 C_1-C_6 烷氧基、氨基、 C_1-C_6 酰基、 C_1-C_6 烷氧羰基、 C_1-C_6 烷基氨基甲酰基、 C_1-C_6 烷基磺酰基、 C_1-C_6 三烷基甲硅烷基或 C_1-C_6 二烷基膦酰基 (dialkyl phosphonyl)，或 R_3 和 R_4 与 N 一起表示 5 元或 6 元饱和环；且

[0019] R_5 表示 H 或卤素；

[0020] R_6 表示 H、 C_1-C_4 烷基或 C_1-C_4 卤代烷基；且

[0021] R_7 表示 C_1-C_4 烷基或 C_1-C_4 卤代烷基。

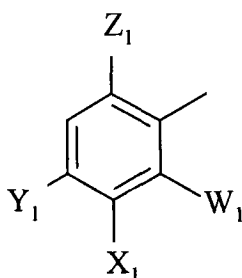
[0022] 优选的式 I 化合物包括下列分类：

[0023] (1) 式 I 化合物，其中 R_1 为 C_1-C_2 烷基、 C_1-C_2 卤代烷基、 C_2-C_3 烯基或 C_2-C_3 卤代烯基，最优选的是 R_1 为乙烯基。

[0024] (2) 式 I 化合物，其中 R_2 为环丙基。

[0025] (3) 式 I 化合物，其中 R_2 为

[0026]



[0027] (4) 第(3)类化合物,其中 W₁ 表示 H 或 F, X₁ 表示 H、卤素、C₁-C₄ 烷基、C₁-C₄ 卤代烷基、C₁-C₄ 烷氧基、C₁-C₄ 卤代烷氧基或 -NR₆R₇, Y₁ 表示 Cl 或卤代甲基, Z₁ 表示 H 或 F。

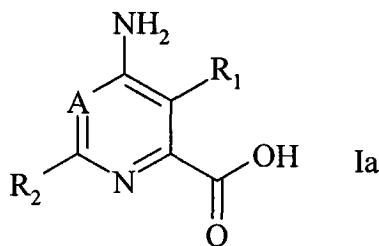
[0028] (5) 式 I 化合物,其中 R₃ 和 R₄ 为 H 或 C₁-C₆ 烷基。

[0029] 本领域技术人员应当理解的是,最优选的化合物通常是由上述优选种类的组合所构成的化合物。

[0030] 本发明包括除草组合物,其含有除草有效量的式 I 化合物及其农用的羧酸基衍生物,以及混合有农用辅料或载体。本发明还包括使用本发明的化合物和组合物杀死或控制不期望的植被的方法,所述方法是通过在植被出芽前将除草量的该化合物施用至所述植被或植被所在地以及施用至土壤来实现的。

[0031] 本发明的除草性化合物为下式的 6-氨基-5-(烷基、烯基或炔基)-嘧啶-4-羧酸或 4-氨基-3-(烷基、烯基或炔基)吡啶-2-羧酸的衍生物:

[0032]



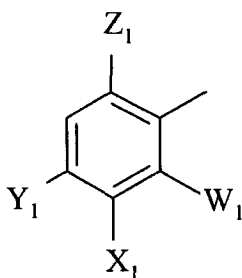
[0033] 其中

[0034] A 表示 N 或 CR₅;

[0035] R₁ 表示 C₁-C₄ 烷基、C₁-C₄ 卤代烷基、C₂-C₄ 烷氧基烷基、C₂-C₄ 烷硫基烷基、C₂-C₄ 烯基、C₂-C₄ 卤代烯基、C₂-C₄ 烷氧基烯基、C₂-C₄ 烷硫基烯基、C₂-C₄ 炔基或 C₂-C₄ 卤代炔基、甲酰基、C₂-C₄ 烷基羰基、C₂-C₄ 卤代烷基羰基;

[0036] R₂ 表示 C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 卤代烷基、C₂-C₆ 烯基、C₂-C₆ 卤代烷基或

[0037]



[0038] 其中

[0039] W₁ 表示 H 或卤素;

[0040] X₁ 表示 H、卤素、硝基、氰基、甲酰基、C₁-C₆ 烷基、C₂-C₆ 烯基、C₂-C₆ 炔基、C₁-C₆ 烷氧

基、C₂-C₄ 烷氧基烷基、C₂-C₆ 烷基羰基、C₁-C₆ 烷硫基、C₁-C₆ 烷基亚磺酰基、C₁-C₆ 烷基磺酰基、C₂-C₄ 烯基氧基、C₂-C₄ 炔基氧基、C₂-C₄ 烯基硫基、C₂-C₄ 炔基硫基、C₁-C₆ 卤代烷基、C₂-C₆ 卤代烯基、C₂-C₆ 卤代炔基、C₁-C₆ 卤代烷氧基、C₂-C₄ 卤代烷氧基烷基、C₂-C₆ 卤代烷基羰基、C₁-C₆ 卤代烷基硫基、C₁-C₆ 卤代烷基亚磺酰基、C₁-C₆ 卤代烷基磺酰基、C₃-C₆ 三烷基甲硅烷基、C₂-C₄ 卤代烯基氧基、C₂-C₄ 卤代炔基氧基、C₂-C₄ 卤代烯基硫基、C₂-C₄ 卤代炔基硫基、-C(O)OR₇、-C(O)NR₆R₇、-CR₆NOR₇、-NR₆R₇、-NR₆OR₇、-NR₆SO₂R₇、-NR₆C(O)R₇、-NR₆C(O)OR₇、-NR₆C(O)NR₆R₇ 或 -NCR₆NR₆R₇；

[0041] Y₁ 表示 H、卤素、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 卤代烷基、C₁-C₆ 烷氧基、C₁-C₆ 卤代烷氧基、C₂-C₆ 烯基或 C₂-C₆ 卤代烯基，或者，当 X₁ 和 Y₁ 连在一起时表示 -O(CH₂)_nCH₂- 或 -O(CH₂)_nO-，其中 n = 1 或 2；且

[0042] Z₁ 表示 H 或卤素；

[0043] R₅ 表示 H 或卤素；

[0044] R₆ 表示 H、C₁-C₄ 烷基或 C₁-C₄ 卤代烷基；且

[0045] R₇ 表示 C₁-C₄ 烷基或 C₁-C₄ 卤代烷基。

[0046] 嘧啶环的 6 位上或吡啶环的 4 位上的氨基可以为未取代的，或经一个或多个 C₁-C₆ 烷基、C₃-C₆ 烯基、C₃-C₆ 炔基、羟基、C₁-C₆ 烷氧基或氨基取代基取代的。氨基可以进一步衍生为酰胺、氨基甲酸酯、脒、氨磺酰、甲硅烷基胺 (silylamine) 或氨基磷酸酯。这些衍生物能够分解成胺。未取代的氨基或经一个或两个烷基取代的氨基是优选的。

[0047] 认为式 Ia 的羧酸是实际上杀死或控制不期望的植被的化合物，且通常为优选的。在这些化合物的类似物中，嘧啶羧酸或吡啶 -2- 羧酸的酸基衍生形成相关的取代基，所述取代基可以在植物或环境内转变为酸基，从而具有实质上相同的除草作用并且包括在本发明的范围内。因此，当“农用衍生物”用来描述嘧啶环的 4 位或吡啶环的 2 位的羧酸官能团时，是指任意盐、酯、酰肼、亚氨酸酯 (imidate)、硫代亚氨酸酯 (thioimidate)、脒、酰胺、原酸酯、酰肼、酰卤、硫酯、硫代羧酸酯 (thionoester)、二巯基酯 (dithiolester)、脞或本领域内已知的任何其他酸性衍生物，它们 (a) 基本不会影响活性成分即 2-(取代的)-6- 氨基 -5-(烷基、烯基或炔基)- 嘧啶 -4- 羧酸或 6-(取代的)-4- 氨基 -3-(烷基、烯基或炔基) 吡啶 -2- 羧酸的除草活性，和 (b) 在植物或土壤中水解、氧化或代谢成或可以水解、氧化或代谢成式 Ia 的嘧啶 -4- 羧酸或吡啶 -2- 羧酸，上述式 Ia 的嘧啶 -4- 羧酸或吡啶 -2- 羧酸取决于 pH 值为离解 (dissociated) 或未离解的形式。优选的农用羧酸衍生物为农用盐、酯和酰胺。类似地，当“农用衍生物”用来描述 6 位或 4 位胺官能团时，定义为任何盐、甲硅烷基胺、磷酰胺、磷亚胺、氨基磷酸酯、氨磺酰、硫亚胺 (sulfilimine)、磺基脞、缩醛胺、半缩醛胺 (hemiaminal)、酰胺、硫代酰胺、氨基甲酸酯、硫代氨基甲酸酯、脒、脒、亚胺、硝基、亚硝基、叠氮化物，或本领域内已知的任何其他含氮的衍生物，它们 (a) 基本不会影响活性成分即 2-(取代的)-6- 氨基 -5-(烷基、烯基或炔基)- 嘧啶 -4- 羧酸或 6-(取代的)-4- 氨基 -3-(烷基、烯基或炔基) 吡啶 -2- 羧酸的除草活性，和 (b) 在植物或土壤中水解或可以水解为游离胺。也能分解成母体 (parent) 嘧啶或吡啶的 N- 氧化物也涵盖在本发明范围内。

[0048] 合适的盐包括衍生自碱金属或碱土金属的盐以及衍生自氨和胺的盐。优选的阳离子包括钠、钾、镁和下式的铵 (aminium) 阳离子：

[0049] R₈R₉R₁₀NH⁺

[0050] 其中 R_8 、 R_9 和 R_{10} 分别独立地表示氢或 C_1 - C_{12} 烷基、 C_3 - C_{12} 烯基或 C_3 - C_{12} 炔基, 其中所述氢或 C_1 - C_{12} 烷基、 C_3 - C_{12} 烯基或 C_3 - C_{12} 炔基各自任选地被一个或多个以下基团取代: 羟基、 C_1 - C_4 烷氧基、 C_1 - C_4 烷硫基或苯基, 条件是 R_8 、 R_9 和 R_{10} 在立体上是相容的。此外, R_8 、 R_9 和 R_{10} 中的任意两个可以一起表示含有 1 至 12 个碳原子和最多两个氧或硫原子的脂肪族双官能团基团。式 I 化合物的盐可以通过用金属氢氧化物 (如氢氧化钠) 或胺 (如氨、三甲胺、二乙醇胺、2-甲基硫基丙胺、二烯丙基胺、2-丁氧基乙胺、吗啉、环十二烷基胺或苄胺) 处理式 I 化合物制备。优选的式 I 化合物形式通常为胺盐, 这是因为它们是水溶性的, 并且使得它们自身适于制备所期望的水基除草性组合物。

[0051] 合适的酯包括衍生自 C_1 - C_{12} 烷基醇类、 C_3 - C_{12} 烯基醇类或 C_3 - C_{12} 炔基醇类的酯, 例如衍生自甲醇、异丙醇、丁醇、2-乙基己醇、丁氧基乙醇、甲氧基丙醇、烯丙醇、炔丙醇或环己醇的酯。酯可以通过下列方式制备: 使用任何数量的合适活化剂使噻啶-4-羧酸和吡啶-2-羧酸与醇偶联, 合适的活化剂如用于肽偶联的活化剂如二环己基碳二亚胺 (DCC) 或羰基二咪唑 (CDI); 使式 I 的噻啶-4-羧酸或吡啶-2-羧酸的相应酰基氯与合适的醇反应; 使式 I 的相应的噻啶-4-羧酸和吡啶-2-羧酸与合适的醇在酸催化剂存在下反应; 或进行酯交换反应。合适的酰胺包括衍生自氨或衍生自 C_1 - C_{12} 烷基、 C_3 - C_{12} 烯基或 C_3 - C_{12} 炔基单取代或二取代胺的那些, 所述 C_1 - C_{12} 烷基、 C_3 - C_{12} 烯基或 C_3 - C_{12} 炔基单取代或二取代胺例如但不限于: 二甲胺、二乙醇胺、2-甲基硫基丙胺、二烯丙基胺、2-丁氧基乙胺、环十二烷基胺、苄胺, 或具有或不具有额外的杂原子的环状胺或芳香族胺, 所述环状胺或芳香族胺例如但不限于: 氮丙啶、氮杂环丁烷、吡咯烷、吡咯、咪唑、四唑或吗啉。酰胺可以通过使相应的式 I 的噻啶-4-羧酸和吡啶-2-羧酸氯化物、混合酸酐或羧酸酯与氨或合适的胺反应来制备。

[0052] 如本申请所使用的术语“烷基”、“烯基”和“炔基”以及衍生术语如“烷氧基”、“酰基”、“烷硫基”和“烷基磺酰基”在其范围内包括直链、支链和环状基团。术语“烯基”和“炔基”意在包括一个或多个不饱和键。

[0053] 如本申请所使用的术语“芳基”及其衍生术语如“芳氧基”是指苯基。

[0054] 除非另有特别限定, 术语“卤素”包括其衍生术语, 例如“卤代”, 是指氟、氯、溴和碘。

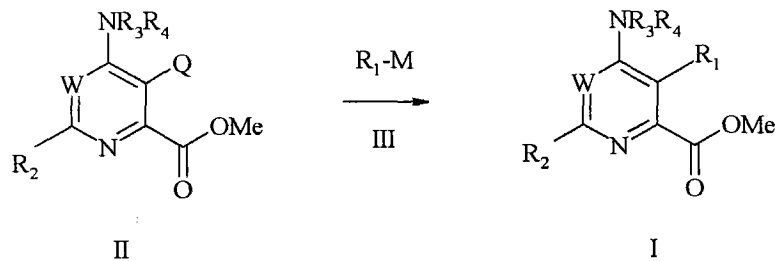
[0055] 术语“卤代烷基”、“卤代烷氧基”和“卤代烷硫基”是指经 1 至最大可能数目的卤原子取代的烷基和烷氧基。

[0056] 式 I 化合物可以使用已知的化学方法制备。许多制备式 I 化合物的方法的细节可以参见下列专利申请: WO 2007/082076 A1、WO2005/063721 A1、美国专利 7, 300, 907 B2、6, 297, 197 B1、6, 784, 137 B2、7, 314, 849 B2 和美国专利申请公开 2004/0198608 A1。上述专利申请中没有具体指出的中间体是市售可得的, 或者可以通过化学文献中公开的路径制备, 或者可以使用标准的方法从市售起始物料容易地合成。

[0057] 如方案 1 所示, 许多式 I 的 2-(取代的)-6-氨基-5-(烷基、烯基或炔基)-噻啶-4-羧酸酯或 6-(取代的)-4-氨基-3-(烷基、烯基或炔基)吡啶-2-羧酸酯可以通过式 II 的适当取代的 5-卤代噻啶或 3-卤代吡啶与 III 型的有机金属化合物在惰性溶剂中于过渡金属催化剂存在下发生反应而制备。

[0058] 方案 1

[0059]

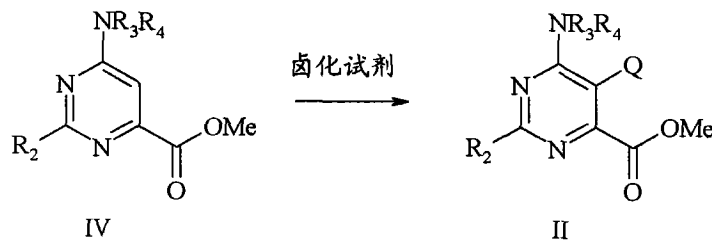


[0060] 在这种情况下, W 可以为 N 或 CR₅; Q 可以为氯、溴或碘; R₁ 可以为烷基、卤代烷基、烯基、卤代烯基或炔基; M 可以为三-(C₁-C₄ 烷基) 锡或 B(OR₁₁)(OR₁₂), 其中 R₁₁ 和 R₁₂ 彼此独立地为氢、C₁-C₆ 烷基, 或 R₁₁ 和 R₁₂ 一起形成亚乙基或亚丙基; “催化剂”可以为过渡金属催化剂, 特别是钯催化剂, 如双(三苯基膦)二氯化钯(II)。方案 1 的方法示于实施例 17、18、21、22、24、25、27、28 和 30 中。

[0061] 如方案 2 所示, 许多式 II 的 2-(取代的)-6-氨基-5-卤代-嘧啶-4-羧酸酯可以通过式 IV 的化合物与卤化试剂(如 N-溴琥珀酰亚胺)在溶剂(如氯仿或乙腈)中发生反应而制备。在这种情况下, Q 可以为氯、溴或碘。方案 2 中的方法示于实施例 16 中。

[0062] 方案 2

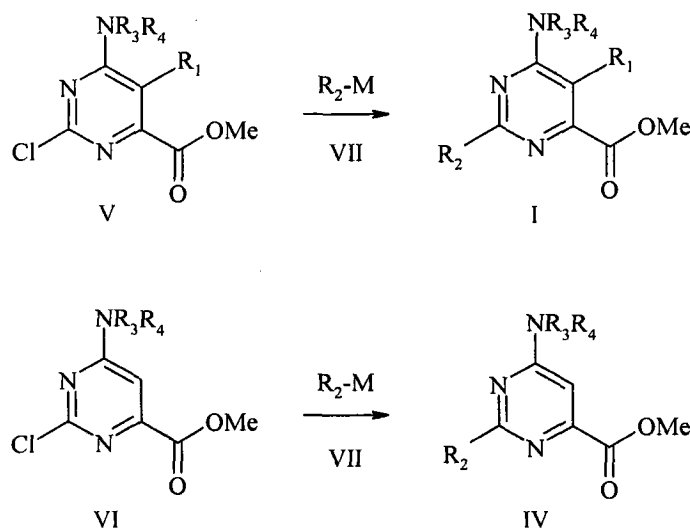
[0063]



[0064] 如方案 3 所示, 许多式 I 和 IV 的 2-(取代的)-6-氨基-嘧啶-4-羧酸酯可以通过式 V 和 VI 的适当取代的 2-氯代嘧啶与 VII 型的有机金属化合物在惰性溶剂中于过渡金属催化剂存在下发生反应而制备。

[0065] 方案 3

[0066]



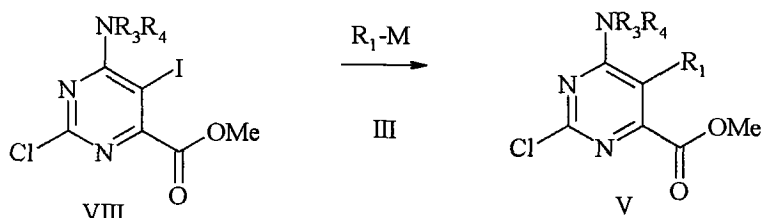
[0067] 在这种情况下, R₁ 可以为烷基、卤代烷基、烯基、卤代烯基或炔基; R₂ 可以为烷基、卤代烷基、烯基、卤代烯基或芳基; M 可以为三-(C₁-C₄ 烷基) 锡或 B(OR₁₁)(OR₁₂), 其中 R₁₁ 和 R₁₂ 彼此独立地为氢、C₁-C₆ 烷基, 或 R₁₁ 和 R₁₂ 一起形成亚乙基或亚丙基; “催化剂”可以为过

渡金属催化剂,特别是钯催化剂如双(三苯基膦)二氯化钯(II)。方案3的方法示于实施例15和19中。

[0068] 如方案4所示,许多式V的2-氯-6-氨基-5-(烷基、烯基或炔基)-嘧啶-4-羧酸酯可以通过式VIII的适当取代的嘧啶与III型的有机金属化合物在惰性溶剂中在过渡金属催化剂的存在下发生反应而得到。

[0069] 方案4

[0070]

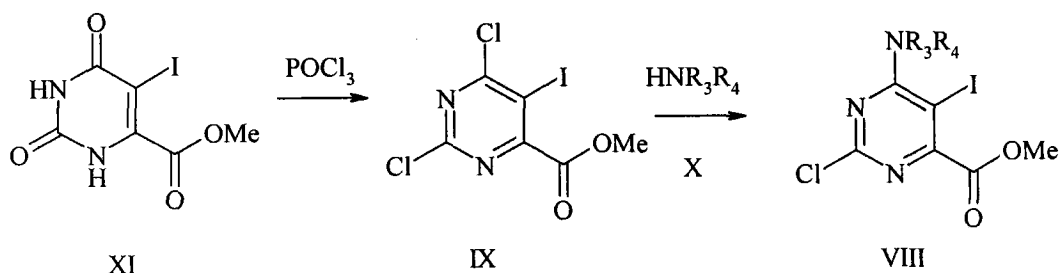


[0071] 在这种情况下, R_1 可以为烷基、卤代烷基、烯基、卤代烯基或炔基; M 可以为三-(C_1 - C_4 烷基)锡或 $B(OR_{11})(OR_{12})$, 其中 R_{11} 和 R_{12} 彼此独立地为氢、 C_1 - C_6 烷基, 或 R_{11} 和 R_{12} 一起形成亚乙基或亚丙基;“催化剂”可以为过渡金属催化剂,特别是钯催化剂,例如双(三苯基膦)-二氯化钯(II)。方案4的方法示于实施例13中。

[0072] 如方案5所示,许多式VIII的2-氯-6-氨基-5-碘-嘧啶-4-羧酸酯可以通过式IX的嘧啶与X型的胺反应得到。式IX的嘧啶可以通过式XI的化合物与试剂如三氯氧化磷(纯的或在催化量的二甲基甲酰胺的存在下)反应而制备。方案5的方法示于实施例11和12中。

[0073] 方案5

[0074]



[0075] 可以理解的是,本申请或化学文献中公开的用于制备式I化合物的一些试剂和反应条件也许与中间体中存在的某些官能团不相容。在这些情况下,将保护/脱保护顺序或者官能团的互变引入到合成中会帮助得到所需的产物。保护基的使用和选择对于化学合成领域的技术人员而言是显而易见的。

[0076] 本领域技术人员会认识到,在一些情况下,在引入本申请或化学文献中所公开的给定试剂后,也许有必要进行没有详细描述的其他途径的合成步骤以完成式I化合物的合成。本领域技术人员也会认识到,也许有必要进行以一定顺序组合的本申请或化学文献中所公开的步骤(所示的具体顺序所暗示的步骤以外的步骤)来制备式I化合物。

[0077] 最后,本领域技术人员还会认识到,本申请或化学文献中所公开的式I化合物和中间体能够经受各种亲电反应、亲核反应、自由基反应、有机金属反应、氧化反应和还原反应,以增加取代基或者修饰现存取代基。

[0078] 已经发现式I化合物可以用作芽前(pre-emergence)除草剂和芽后

(post-emergence) 除草剂。它们可以在非选择性(较高)施用率时使用以控制区域中的广谱植被,或者在较低施用率时使用以选择性控制不期望的植被。施用区域包括牧场(pasture)和放牧地(rangeland)、道路的路边和优先通道(roadsides and rights of way)、电源线和需要控制不期望植被的任何工业区域,以及草皮和观赏植物环境(ornamental environment)。另一个用途是控制作物如玉米、稻和谷类中不期望的植被。它们也可用来控制树木作物中不期望的植被,所述树木作物如柑桔、苹果树、橡胶树、油棕榈树、林木(forestry)等。通常优选芽后应用化合物。通常还优选使用化合物控制广谱的木本植物、阔叶杂草和禾本科杂草(grass weed)和苔草。已经具体指明了在已长成的作物中使用这种化合物控制不期望的植被。虽然式 I 包括的每种 2-(取代的)-6-氨基-5-(烷基、烯基或炔基)-嘧啶-4-羧酸衍生物和 6-(取代的)-4-氨基-3-(烷基、烯基或炔基)吡啶-2-羧酸衍生物化合物都在本发明范围内,但是所得到的除草活性的程度、作物选择性和杂草控制谱取决于存在的取代基而变化。对于任一具体的除草性用途而言,合适化合物可以通过使用本发明提供的信息和常规测试方法进行鉴别。

[0079] 本申请使用的术语除草剂表示杀死、控制植物或不利地改变植物生长的活性成分。除草有效量(herbicidally effective amount)或植被控制量(vegetation controlling amount)是引起不利改变作用并包括背离自然发育、杀死、调节、脱水(desiccation)、延迟等作用的活性成分的量。术语“植物(plant)”和“植被(vegetation)”意在包括发芽的种子(germinant seed)、发芽苗(emerging seedling)和已长成的植被(established vegetation)。

[0080] 当将本发明化合物在植物的任何生长阶段或种植或发芽前直接施用至植物或植物所在地时,所述本发明化合物显示出除草活性。所观测的作用取决于待控制的植物物种、植物的生长阶段、稀释的施用参数和喷雾液滴大小(spray drop size)、固体组分的粒度、使用时的环境条件、所采用的具体化合物、所采用的具体辅料和载体、土壤类型等等,以及所采用的化学药品的量。本领域已知的是,可对这些和其它因素进行调整,以促进非选择性或选择性除草作用。一般而言,优选的是将式 I 组合物芽后施用至相对未成熟的不期望的植被,从而实现对杂草的最大控制。

[0081] 芽后操作时通常采用 1 至 1000g/Ha 的施用率;对于芽前施用,通常采用 10 至 2000g/Ha 的施用率。指定的较高施用率通常导致对宽泛的不期望植被的非选择性控制。较低施用率通常导致选择性控制,能够在作物所在地使用。

[0082] 本发明的除草性化合物常与一种或多种其它除草剂一起施用以控制更宽泛种类的不期望的植被。当与其它除草剂一起使用时,可将本发明要求保护的化合物与其它一种或多种除草剂配制,与其它一种或多种除草剂罐混(tank mix)或与其它一种或多种除草剂先后施用。可与本发明的化合物一起施用的一些除草剂包括:酰胺类除草剂,如草毒死(allidochlor)、氟丁酰草胺(beflubutamid)、胺酸杀(benzadox)、苄草胺(benzipram)、溴丁酰草胺(bromobutide)、唑草胺(cafenstrole)、CDEA、草克乐(chlorthiamid)、三环塞草胺(cyprazole)、二甲吩草胺(dimethenamid)、精二甲吩草胺(dimethenamid-P)、草乃敌(diphenamid)、磺唑草(epronaz)、乙胺草醚(etnipromid)、四唑草胺(fentrazamide)、氟胺草唑(flupoxam)、氟磺胺草醚(fomesafen)、氟硝磺酰胺(halosafen)、丁咪胺(isocarbamid)、异噁酰草胺(isoxaben)、敌草胺(napropamide)、萘草胺(naptalam)、烯草

胺 (pethoxamid)、炔苯酰草胺 (propyzamide)、氯藻胺 (quinonamid) 和牧草胺 (tebutam) ;
[0083] 酰替苯胺类除草剂, 如丁酰草胺 (chloranocryl)、咯草隆 (cisanilide)、稗草胺 (clomeprop)、环酰草胺 (cypromid)、吡氟酰草胺 (diflufenican)、乙氧苯酰草 (etobenzanid)、酰苯磺威 (fenasulam)、氟噻草胺 (flufenacet)、氟苯吡草 (flufenican)、苯噻酰草胺 (mefenacet)、氟磺酰草胺 (mefluidide)、噁唑酰草胺 (metamifop)、庚酰草胺 (monalide)、萘丙胺 (naproanilide)、甲氯酰草胺 (pentanochlor)、氟吡草胺 (picolinafen) 和敌稗 (propanil) ;

[0084] 芳基丙氨酸类除草剂, 如新燕灵 (benzoylprop)、氟燕灵 (flamprop) 和强氟燕灵 (flamprop-M) ;

[0085] 乙酰氯苯胺除草剂, 如刈草胺 (acetochlor)、草不绿 (alachlor)、丁草胺 (butachlor)、丁烯草胺 (butenachlor)、敌草乐 (delachlor)、安塔 (diethatyl)、克草胺 (dimethachlor)、吡草胺 (metazachlor)、异丙甲草胺 (metolachlor)、S- 异丙甲草胺 (S-metolachlor)、丙草胺 (pretilachlor)、毒草安 (propachlor)、异丙草胺 (propisochlor)、广草胺 (prynachlor)、猛杀草 (terbuchlor)、噻醚草胺 (thenylchlor) 和二甲苯草胺 (xylachlor) ;

[0086] 磺酰苯胺 (sulfonilide) 类除草剂, 如氟磺胺草 (benzofluor)、氟草磺胺 (perfluidone)、pyrimisulfan 和氟唑草胺 (profluazol) ;

[0087] 磺酰胺类除草剂, 如磺草灵 (asulam)、卡巴草灵 (carbasulam)、酰苯磺威和黄草消 (oryzalin) ;

[0088] 抗生素类除草剂, 如双丙氨酰膦 (bilanafos) ;

[0089] 苯甲酸类除草剂, 如草灭平 (chloramben)、麦草畏 (dicamba)、草芽平 (2,3,6-TBA) 和杀草畏 (tricamba) ;

[0090] 嘧啶基氧基苯甲酸类除草剂, 如双嘧苯甲酸 (bispyribac) 和脞啶草 (pyriminobac) ;

[0091] 嘧啶基硫代苯甲酸类除草剂, 如嘧硫草醚 (pyrithiobac) ;

[0092] 邻苯二甲酸类除草剂, 如氯酞酸 (chlorthal) ;

[0093] 吡啶甲酸类除草剂, 如氯氨基吡啶酸 (aminopyralid)、二氯吡啶酸 (clopyralid) 和氨氯吡啶酸 (picloram) ;

[0094] 喹啉羧酸类除草剂, 如二氯喹啉酸 (quinclorac) 和氯甲喹啉酸 (quinmerac) ;

[0095] 含砷的除草剂, 如二甲胂酸 (cacodylic acid)、甲基胂酸钙 (CMA)、甲胂钠 (DSMA)、六氟胂酸盐 (hexaflurate)、甲基胂酸 (MAA)、甲胂一铵 (MAMA)、甲胂一钠 (MSMA)、亚砷酸钾 (potassium arsenite) 和亚砷酸钠 (sodiumarsenite) ;

[0096] 苯甲酰基环己二酮类除草剂, 如甲基磺草酮 (mesotrione)、磺草酮 (sulcotrione)、tefuryltrione 和 tembotrione ;

[0097] 苯并呋喃基烷基磺酸酯 (benzofuranyl alkylsulfonate) 类除草剂, 如呋草磺 (benfuresate) 和乙呋草磺 (ethofumesate) ;

[0098] 氨基甲酸酯类除草剂, 如磺草灵 (asulam)、特噁唑威 (carboxazole)、草败死 (chlorprocarb)、苄胺灵 (dichlormate)、酰苯磺威、特胺灵 (karbutilate) 和特草灵 (terbucarb) ;

[0099] 苯氨基甲酸酯 (Carbanilate) 类除草剂, 如燕麦灵 (barban)、BCPC、卡巴草灵、长杀草 (carbetamide)、双氯灵 (CEPC)、氯炔灵 (chlorbufam)、氯苯胺灵 (chlorpropham)、氯丙灵 (CPPC)、甜菜安 (desmedipham)、棉胺宁 (phenisopham)、甜菜宁 (phenmedipham)、乙基甜菜宁 (phenmedipham-ethyl)、苯胺灵 (propham) 和灭草灵 (swep) ;

[0100] 环己烯肟类除草剂, 如禾草灭 (alloxydim)、丁苯草酮 (butoxydim)、烯草酮 (clethodim)、环丁烯草酮 (cloproxydim)、噁草酮 (cycloxydim)、环苯草酮 (profoxydim)、稀禾定 (sethoxydim)、吡喃草酮 (tepraloxym) 和苯草酮 (tralkoxydim) ;

[0101] 环丙基异噁唑类除草剂, 如异噁氯草酮 (isoxachlortole) 和异噁氟草酮 (isoxaflutole) ;

[0102] 二甲酰亚胺 (Dicarboximide) 类除草剂, 如双苯嘧草酮 (benzfendizone)、吡啶酮草酯 (cinidon-ethyl)、三氟噁嗪 (flumezin)、氟烯草酸 (flumiclorac)、丙炔氟草胺 (flumioxazin) 和炔草胺 (flumipropyn) ;

[0103] 二硝基苯胺类除草剂, 如氟草胺 (benfluralin)、地乐胺 (butralin)、敌乐胺 (dinitramine)、丁氟消草 (ethalfluralin)、氟消草 (fluchloralin)、异丙乐灵 (isopropalin)、氟烯硝草 (methalpropalin)、甲磺乐灵 (nitralin)、胺磺乐灵 (oryzalin)、胺硝草 (pendimethalin)、氨基乐灵 (prodiamine)、环丙氟灵 (profluralin) 和氟乐灵 (trifluralin) ;

[0104] 二硝基酚类除草剂, 如地乐特 (dinofenat)、丙硝酚 (dinoprop)、戊硝酚 (dinosam)、地乐酚 (dinoseb)、特乐酚 (dinoterb)、二硝甲酚 (DNOC)、硝草酚 (etinofen) 和丁硝酚 (medinoterb) ;

[0105] 二苯醚类除草剂, 如氯氟草醚 (ethoxyfen) ;

[0106] 硝基苯基醚类除草剂, 如三氟羧草醚 (acifluorfen)、苯草醚 (aclonifen)、治草醚 (bifenox)、氯硝醚 (chlomethoxyfen)、草枯醚 (chlornitrofen)、乙胺草醚、消草醚 (fluorodifen)、乙羧氟草醚 (fluoroglycofen)、氟除草醚 (fluoronitrofen)、氟磺胺草醚、氟呋草醚 (furyloxyfen)、氟硝磺酰胺 (halosafen)、乳氟禾草灵 (lactofen)、除草醚 (nitrofen)、三氟甲草醚 (nitrofluorfen) 和乙氧氟草醚 (oxyfluorfen) ;

[0107] 二硫代氨基甲酸酯类除草剂, 如棉隆 (dazomet) 和威百亩 (metam) ;

[0108] 卤代脂肪族除草剂, 如五氯戊酮酸 (alorac)、三氯丙酸 (chloropon)、茅草枯 (dalapon)、四氯丙酸 (flupropanate)、六氯丙酮 (hexachloroacetone)、碘甲烷 (iodomethane)、溴甲烷 (methyl bromide)、一氯乙酸 (monochloroacetic acid)、氯乙酸 (SMA) 和三氯醋酸 (TCA) ;

[0109] 咪唑啉酮类除草剂, 如咪草酯 (imazamethabenz)、咪草啶酸 (imazamox)、甲咪唑烟酸 (imazapic)、灭草烟 (imazapyr)、灭草啶 (imazaquin) 和咪草烟 (imazethapyr) ;

[0110] 无机除草剂, 如氨基磺酸铵、硼砂、氯化钙、硫酸铜、硫酸亚铁、叠氮化钾、氰酸钾、叠氮化钠、氯化钠和硫酸 ;

[0111] 腈类除草剂, 如糠草腈 (bromobonil)、溴苯腈 (bromoxynil)、羟敌草腈 (chloroxynil)、敌草腈 (dichlobenil)、碘草腈 (iodobonil)、碘苯腈 (ioxynil) 和双唑草腈 (pyraclonil) ;

[0112] 有机磷类除草剂, 如甲基胺草磷 (amiprofos-methyl)、莎稗磷 (anilofos)、地散

磷 (bensulide)、双丙氨酰膦 (bilanafos)、抑草膦 (butamifos)、2,4-滴磷酯 (2,4-DEP)、草特膦 (DMPA)、EBEP、膦胺素 (fosamine)、草胺膦 (glufosinate)、草甘膦 (glyphosate) 和哌草膦 (piperophos) ;

[0113] 苯氧基类除草剂,如杀草全 (bromfenoxim)、稗草胺 (clomeprop)、赛信 (2,4-DEB)、2,4-滴磷酯、氟苯戊烯酸 (difenopenten)、2,4-滴硫钠 (disul)、抑草蓬 (erbon)、乙胺草醚、氯苯氧乙醇 (fenteracol) 和三氟禾草肟 (trifopsime) ;

[0114] 苯氧基乙酸类除草剂,如促生灵 (4-CPA)、2,4-滴 (2,4-D)、2,4-滴胺 (3,4-DA)、2甲4氯 (MCPA)、酚硫杀 (MCPA-thioethyl) 和 2,4,5-涕 (2,4,5-T) ;

[0115] 苯氧基丁酸类除草剂,如氯苯氧丁酸 (4-CPB)、2,4-滴丁酸 (2,4-DB)、3,4-滴丁酸 (3,4-DB)、2甲4氯丁酸 (MCPB) 和 2,4,5-涕丁酸 (2,4,5-TB) ;

[0116] 苯氧基丙酸类除草剂,如调果酸 (cloprop)、氯苯氧丙酸 (4-PPP)、2,4-滴丙酸 (dichlorprop)、高 2,4-滴丙酸 (dichlorprop-P)、3,4-滴丙酸 (3,4-DP)、2,4,5-涕丙酸 (fenoprop)、2甲4氯丙酸 (mecoprop) 和精 2甲4氯丙酸 (mecoprop-P) ;

[0117] 芳氧基苯氧基丙酸类除草剂,如快禾灵 (chlorazifop)、快草酯 (clodinafop)、氯丁草 (clofop)、氰氟草酯 (cyhalofop)、氯甲草 (diclofop)、噁唑禾草灵 (fenoxaprop)、高噁唑禾草灵 (fenoxaprop-P)、噁唑禾草灵 (fenthiaprop)、吡氟禾草灵 (fluazifop)、精吡氟禾草灵 (fluazifop-P)、氟吡禾灵 (haloxyfop)、精氟吡禾灵 (haloxyfop-P)、噁草醚 (isoxapyrifop)、噁唑酰草胺 (metamifop)、啞草酯 (propaquizafop)、啞禾灵 (quizalofop)、精啞禾灵 (quizalofop-P) 和三氟苯氧丙酸 (trifop) ;

[0118] 苯二胺类除草剂,如敌乐胺和氨基丙氟灵 ;

[0119] 吡唑基类除草剂,如吡草酮 (benzofenap)、吡唑特 (pyrazolynate)、pyrasulfotole、苄草唑 (pyrazoxyfen)、pyroxasulfone 和 topramezone ;

[0120] 吡唑基苯基类除草剂,如异丙吡草酯 (fluazolate) 和氟唑草酯 (pyrafluten) ;

[0121] 哒嗪类除草剂,如醚草敏 (credazine)、pyridafol 和哒草特 (pyridate) ;

[0122] 哒嗪酮类除草剂,如杀莠敏 (brompyrazon)、氯草敏 (chloridazon)、敌米达松 (dimidazon)、氟哒嗪草酯 (flufenpyr)、氟哒草 (metflurazon)、达草灭 (norflurazon)、噁杀草敏 (oxapyrazon) 和比达农 (pydanon) ;

[0123] 吡啶类除草剂,如氯氨基吡啶酸 (aminopyralid)、碘氯啶酯 (cliodylate)、二氯皮考啉酸 (clopyralid)、氟硫草定 (dithiopyr)、氟草烟 (fluroxypyr)、卤草定 (haloxydine)、毒莠定 (picloram)、氟吡酰草胺 (picolinafen)、氯草定 (pyriclor)、噁草啶 (thiazopyr) 和绿草定 (triclopyr) ;

[0124] 嘧啶二胺类除草剂,如丙草定 (iprymidam) 和噻草胺 (tioclorim) ;

[0125] 季铵类除草剂,如牧草快 (cyperquat)、二乙除草双 (diethamquat)、苯敌快 (difenzoquat)、敌草快 (diquat)、伐草快 (morfamquat) 和百草枯 (paraquat) ;

[0126] 硫代氨基甲酸酯类除草剂,如苏达灭 (butylate)、草灭特 (cycloate)、燕麦敌 (di-allate)、扑草灭 (EPTC)、禾草畏 (esprocarb)、抑草威 (ethiolate)、氮萘草 (isopolinate)、甲硫苯威 (methiobencarb)、草达灭 (molinate)、坪草丹 (orbencarb)、克草猛 (pebulate)、苄草丹 (prosulfocarb)、稗草畏 (pyributicarb)、草克死 (sulfallate)、禾草丹 (thiobencarb)、丁草威 (tiocarbazil)、野麦畏 (tri-allate) 和灭草猛

(vernolate) ;

[0127] 硫代碳酸酯类除草剂,如敌灭生(dimexano)、草必散(EXD)和扑灭生(proxan) ;

[0128] 硫脲类除草剂,如灭草恒(methiuron) ;

[0129] 三嗪类除草剂,如杀草净(dipropetryn)、三嗪氟草胺(triaziflam)和三羟基三嗪(trihydroxytriazine) ;

[0130] 氯三嗪类除草剂,如莠去津(atrazine)、可乐津(chlorazine)、氰草津(cyanazine)、环丙津(cyprazine)、甘草津(eglinazine)、抑草津(ipazine)、灭莠津(mesoprazine)、环氰津(procyazine)、丙草止津(proglinazine)、扑灭津(propazine)、另丁津(sebuthylazine)、西玛津(simazine)、特丁津(terbuthylazine)和草达津(trietazine) ;

[0131] 甲氧基三嗪类除草剂,如阿特拉通(atraton)、醚草通(methometon)、扑灭通(prometon)、密草通(secbumeton)、西玛通(simeton)和甲氧去草净(terbumeton) ;

[0132] 甲硫基三嗪类除草剂,如莠灭净(ameetryn)、叠氮净(aziprotryne)、氰草净(cyanatryn)、敌草净(desmetryn)、戊草津(dimethametryn)、盖草津(methoprotryne)、扑草净(prometryn)、西草净(simetryn)和去草净(terbutryn) ;

[0133] 三嗪酮(Triazinone)类除草剂,如特津酮(ametridione)、特草嗪酮(amibuzin)、六嗪酮(hexazinone)、丁嗪草酮(isomethiozin)、苯嗪草酮(metamitron)和嗪草酮(metribuzin) ;

[0134] 三唑类除草剂,如杀草强(amtrole)、苯酮唑、磺唑草和胺草唑 ;

[0135] 三唑酮类除草剂,如氨唑草酮(amicarbazone)、bencarbazone、氟酮唑草(carfentrazone)、氟酮磺隆(flucarbazone)、丙苯磺隆(propoxycarbazone)、磺胺草唑(sulfentrazone)和thiencarbazone-methyl ;

[0136] 三唑并嘧啶类除草剂,如唑嘧磺胺盐(cloransulam)、唑嘧磺胺(diclosulam)、双氟磺草胺(florasulam)、氟唑啶草(flumetsulam)、唑草磺胺(metosulam)、五氟磺草胺(penoxsulam)和pyroxsulam ;

[0137] 尿嘧啶类除草剂,如氟丙嘧草酯(butafenacil)、除草定(bromacil)、flupropacil、异草定(isocil)、环草定(lenacil)和特草定(terbacil) ;3-苯基尿嘧啶(3-phenyluracils) ;

[0138] 脲类除草剂,如噻草隆(benzthiazuron)、苜草隆(cumyluron)、环莠隆(cycluron)、氯全隆(dichloralurea)、二氟吡隆(diflufenzopyr)、异草完隆(isonoruron)、异恶隆(isouron)、噻唑隆(methabenzthiazuron)、特噻唑隆(monisouron)和草完隆(noruron) ;

[0139] 苯基脲类除草剂,如疏草隆(anisuron)、炔草隆(buturon)、氯溴隆(chlorbromuron)、chloreturon、氯麦隆(chlorotoluron)、枯草隆(chloroxuron)、香草隆(daimuron)、枯莠隆(difenoxuron)、噁唑隆(dimefuron)、敌草隆(diuron)、非草隆(fenuron)、伏草隆(fluometuron)、氟苯隆(fluothiuron)、异丙隆(isoproturon)、利谷隆(linuron)、灭草恒、苯丙隆(methyl dymron)、色满隆(metobenzuron)、秀谷隆(metobromuron)、甲氧隆(metoxuron)、绿谷隆(monolinuron)、灭草隆(monuron)、草不隆(neburon)、对伏隆(parafluron)、稀草隆(phenobenzuron)、环草隆(siduron)、氟氧隆

(tetrafluron) 和赛二唑素 (thidiazuron) ;

[0140] 嘧啶基磺酰胺类除草剂, 如磺氨磺隆 (amidosulfuron)、四唑磺隆 (azimsulfuron)、苄嘧磺隆 (bensulfuron)、氯嘧磺隆 (chlorimuron)、环丙磺隆 (cyclosulfamuron)、乙氧嘧磺隆 (ethoxysulfuron)、啶嘧磺隆 (flazasulfuron)、氟吡磺隆 (flucetosulfuron)、氟啶磺隆 (flupyrsulfuron)、甲酰胺磺隆 (foramsulfuron)、吡氯磺隆 (halosulfuron)、啶咪磺隆 (imazosulfuron)、甲基二磺隆 (mesosulfuron)、烟嘧磺隆 (nicosulfuron)、orthosulfamuron、环丙氧磺隆 (oxasulfuron)、氟嘧磺隆 (primisulfuron)、吡嘧磺隆 (pyrazosulfuron)、玉嘧磺隆 (rimsulfuron)、嘧磺隆 (sulfometuron)、乙黄磺隆 (sulfosulfuron) 和三氟啶磺隆 (trifloxysulfuron) ;

[0141] 三嗪基磺酰胺类除草剂, 如绿磺隆 (chlorsulfuron)、醚磺隆 (cinosulfuron)、胺苯磺隆 (ethametsulfuron)、碘磺隆 (iodosulfuron)、甲磺隆 (metsulfuron)、氟丙磺隆 (prosulfuron)、噻磺隆 (thifensulfuron)、醚苯磺隆 (triasulfuron)、苯磺隆 (tribenuron)、氟胺磺隆 (triflusulfuron) 和三氟甲磺隆 (tritosulfuron) ;

[0142] 噻二唑基脲 (thiadiazolylurea) 类除草剂, 如丁噻隆 (buthiuron)、噻二唑隆 (ethidimuron)、丁唑隆 (tebuthiuron)、赛唑隆 (thiazafluron) 和赛二唑素 (thidiazuron) ;以及

[0143] 未分类的除草剂, 如丙烯醛 (acrolein)、烯丙醇 (allyl alcohol)、唑啶炔草 (azafenidin)、草除灵 (benazolin)、噻草平 (bentazone)、苯并双环酮 (benzobicyclon)、特咪唑草 (buthidazole)、氰氨化钙 (calcium cyanamide)、克草胺酯 (cambendichlor)、伐草克 (chlorfenac)、燕麦酯 (chlorfenprop)、氟嘧杀 (chlorflurazole)、氯甲丹 (chlorflurenol)、环庚草醚 (cinmethylin)、异噁草酮 (clomazone)、氯胺叉草 (CPMF)、甲酚 (cresol)、邻二氯苯 (ortho-dichlorobenzene)、哌草丹 (dimepiperate)、草藻灭 (endothal)、唑啶草 (fluorimidine)、氟草同 (fluridone)、氟咯草酮 (flurochloridone)、呋草酮 (flurtamone)、达草氟 (fluthiacet)、茛草酮 (indanofan)、灭草定 (methazole)、异硫氰酸甲酯 (methylisothiocyanate)、吡氯草胺 (nipyraclufen)、八氯酮 (och)、炔丙噁唑草 (oxadiargyl)、噁草灵 (oxadiazon)、氯噁嗪草 (oxaziclomefone)、五氯酚 (pentachlorophenol)、戊噁唑草 (pentoxazone)、赛力散 (phenylmercuryacetate)、pinoxaden、磺亚胺草 (prosulfalin)、嘧苯草脒 (pyribenzoxim)、环酯草醚 (pyriftalid)、灭藻醌 (quinoclamine)、硫氰苯乙胺 (rhodethanil)、吡庚磺酯 (sulglycapin)、噻二唑胺 (thidiazimin)、灭草环 (tridiphane)、三甲隆 (trimeturon)、茛草酮 (tripropindan) 和草达克 (tritac)。本发明的除草组合物还可与草甘膦、草铵膦、麦草畏、咪唑啉酮类 (imidazolinones) 或 2,4-滴一起用在耐草甘膦 (glyphosate-tolerant)、耐草铵膦 (glufosinate-tolerant)、耐麦草畏 (dicamba-tolerant)、耐咪唑啉酮类 (imidazolinone-tolerant) 或耐 2,4-滴 (2,4-D-tolerant) 的作物上。通常优选的是将本发明的化合物与除草剂组合使用, 所述除草剂以所用的施用率使用时对待处置的作物具有选择性, 并且对这些化合物控制的杂草的谱进行了补充。通常还优选的是同时应用本发明的化合物和其它互补性除草剂, 无论是作为组合制剂还是作为罐内混合物。

[0144] 本发明的除草化合物一般可与已知的除草剂安全剂 (herbicide safener) 组合使用以增强它们的选择性, 所述除草剂安全剂如解草嗪 (benoxacor)、杀草丹

(benthiocarb)、芸薹素内酯 (brassinolide)、解草酯 (cloquintocet (mexyl))、解草胺腈 (cyometrinil)、杀草隆 (daimuron)、烯丙酰草胺 (dichlormid)、dicyclonon、嘧草丹 (dimepiperate)、乙拌磷 (disulfoton)、解草唑 (fenchlorazole-ethyl)、解草啉 (fenchlorim)、解草胺 (flurazole)、氟草肟 (fluxofenim)、解草唑 (furilazole)、双苯噁唑酸乙酯 (isoxadifen-ethyl)、吡唑解草酯 (mefenpyr-diethyl)、解草烷 (MG 191)、MON 4660、萘二甲酰 (naphthalicanhydride (NA))、解草腈 (oxabetrinil)、R29148 和 N- 苯基 - 磺酰基苯甲酸酰胺。此外,它们可以用来在如下所述的许多作物中控制不期望的作物:这些作物通过遗传操作或基因突变和选择对这些除草剂或其他除草剂已经具耐受性或呈抗性。例如,可以处理玉米、小麦、稻、大豆、甜菜、棉花、芸苔及其他对敏感植物中的乙酰乳酸合酶抑制剂化合物已经具有耐受性或呈抗性的作物。还可以单独的形式或与这些除草剂组合的形式处理许多耐草甘膦和草铵膦的作物。一些作物(如棉花)已经对植物生长素类除草剂 (auxinicherbicides) 如 2,4- 二氯苯氧乙酸具有耐受性。这些除草剂可以用来处理这些耐受性作物或对其他植物生长素耐受的作物。

[0145] 尽管式 I 的 2-(取代的)-6-氨基-5-(烷基、烯基或炔基)-嘧啶-4-羧酸衍生物或 6-(取代的)-4-氨基-3-(烷基、烯基或炔基)吡啶-2-羧酸衍生物化合物可以直接用作除草剂,但是优选在含有除草有效量的所述化合物和至少一种农用辅料或载体的混合物中使用它们。合适的辅料或载体不应对于有价值的作物有植物毒性,特别是施用组合物时所用的浓度是为了在存在作物时进行选择性的杂草控制,且不应与式 I 化合物或其他组合物成分发生化学反应。这些混合物可以设计直接施用于杂草或它们的所在地,或可为通常在施用前以其他载体或辅料稀释的浓缩物 (concentrate) 或制剂。它们可以是固体,例如粉剂、颗粒剂、水分散颗粒剂或可湿性粉剂,或液体,例如乳油 (emulsifiable concentrate)、溶液、乳液或混悬液。

[0146] 用于制备本发明的除草混合物的合适农用辅料和载体是本领域技术人员熟知的。

[0147] 可采用的液体载体包括水、甲苯、二甲苯、石油精 (petroleum naphtha)、作物油 (crop oil)、丙酮、甲基乙基甲酮、环己酮、三氯乙烯、四氯乙烯、乙酸乙酯、乙酸戊酯、乙酸丁酯、丙二醇单甲醚和二甘醇单甲醚、甲醇、乙醇、异丙醇、戊醇、乙二醇、丙二醇、甘油、N- 甲基吡咯烷-2-酮、N,N- 二甲基烷基酰胺、二甲基亚砷、液体肥料等。水通常是稀释浓缩物所选择的载体。

[0148] 合适的固体载体包括滑石、叶蜡石 (pyrophyllite clay)、硅石、活性白土 (attapulgius clay)、高岭土、硅藻土 (kieselguhr)、白垩 (chalk)、硅藻土 (diatomaceous earth)、石灰、碳酸钙、膨润土、漂白土 (Fuller' s earth)、棉子壳 (cotton seed hull)、小麦粉、豆粉、浮石 (pumice)、木粉、胡桃壳粉 (walnutshell flour)、木质素等。

[0149] 通常期望的是将一种或多种表面活性剂引入本发明的组合物中。所述表面活性剂有益地以固体和液体组合物使用,尤其是设计成在施用前用载体稀释的组合物形式使用。表面活性剂的性质可以是阴离子的、阳离子的或非离子的并可用作乳化剂、润湿剂、助悬剂或用于其它目的。典型的表面活性剂包括烷基硫酸盐,如二乙醇-月桂基硫酸铵;烷基芳基磺酸盐,如十二烷基苯磺酸钙;烷基酚-烯化氧加成产物,如壬基酚-C₁₈乙氧基化物;醇-烯化氧加成产物,如十三烷基醇-C₁₆乙氧基化物;皂,如硬脂酸钠;烷基萘-磺酸盐,如二丁基萘磺酸钠;磺化琥珀酸盐的二烷基酯,如二(2-乙基己基)磺化琥珀酸钠;山梨糖醇酯,如

山梨糖醇油酸酯；季铵，如月桂基甲基-氯化铵；脂肪酸的聚乙二醇酯，如聚乙二醇硬脂酸酯；环氧乙烷和环氧丙烷的嵌段共聚物；以及磷酸单烷基酯的盐和磷酸二烷基酯的盐。

[0150] 常用于农业组合物的其它辅料包括相容剂 (compatibility agent)、消泡剂、掩蔽剂 (sequestering agent)、中和剂和缓冲剂、缓蚀剂 (corrosion inhibitor)、染料、芳香剂 (odorant)、铺展剂 (spreading agent)、渗透助剂、粘着剂、分散剂、增稠剂、防冻剂 (freezing point depressant)、抗微生物剂等。所述组合物也可含有其它相容性组分，例如其它除草剂、植物生长调节剂、杀真菌剂、杀虫剂等，并可与液体肥料或固体颗粒肥料载体如硝酸铵、尿素等一起配制。

[0151] 本发明的除草组合物中活性成分的浓度通常为 0.001 至 98wt%。通常采用 0.01 至 90wt% 的浓度。在设计用作浓缩物的组合物中，活性成分通常以 5 至 98wt%，优选 10 至 90wt% 的浓度存在。在施用前所述组合物通常用惰性载体（如水）稀释。通常施用至杂草或杂草所在地的稀释的组合物一般含有 0.0001 至 1wt% 活性成分，并优选含有 0.001 至 0.05wt% 活性成分。

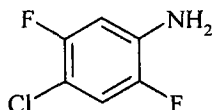
[0152] 可通过使用常规地面或空气撒粉器、喷雾器或颗粒施用器，在静置的水中扩散，通过加到灌溉用水中以及本领域技术人员已知的其它常规方式将本发明组合物施用至杂草或其所在地。

[0153] 下列实施例用于阐述本发明的各个方面，并且不应当理解为对权利要求的限制。

实施例：

[0154] 1. 制备 4-氯-2,5-二氟苯胺

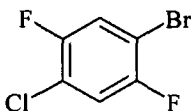
[0155]



[0156] 将氯化锡 (II) 二水合物 (15.5g, 68.7mmol) 溶解在乙酸乙酯 (50mL) 中，并滴加 1-氯-2,5-二氟-4-硝基苯 (2.65g, 13.7mmol)。然后在 70°C 搅拌反应混合物 1 小时。然后，小心地将反应混合物加入饱和碳酸氢钠水溶液，并用乙酸乙酯萃取。有机相再用水洗涤数次，干燥，过滤，浓缩，并通过快速色谱法在硅胶（己烷 / 乙醚）上纯化，得到标题化合物，为白色固体 (1.65g, 73.9% 产率)；¹H NMR(CDCl₃) δ 7.02(dd, 1H), 6.57(dd, 1H), 3.81(br s, 2H)。

[0157] 2. 制备 1-溴-4-氯-2,5-二氟苯

[0158]

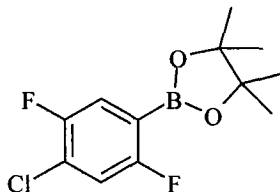


[0159] 将无水溴化铜 (II) (2.7g, 12.1mmol) 和亚硝酸叔丁基酯 (1.56g, 15.1mmol) 混合在无水乙腈 (25mL) 中。将所得混合物加热至 65°C，并滴加 4-氯-2,5-二氟-苯胺 (1.65g, 10.1mmol) 在无水乙腈 (2mL) 中的溶液（注意到有剧烈的气体生成）。在反应混合物冷却至环境温度后，将其加入 2N HCl 中，并用乙醚萃取两次。然后合并有机萃取液，用 2N HCl 洗涤，用饱和碳酸氢钠洗涤，干燥，浓缩并通过快速色谱法在硅胶（己烷）上纯化，得到标题

化合物,为白色固体 (1.11g,48.4%产率);¹H NMR(CDC1₃) δ 7.38(dd,2H),7.21(dd,2H)。

[0160] 3. 制备 2-(4-氯-2,5-二氟苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷

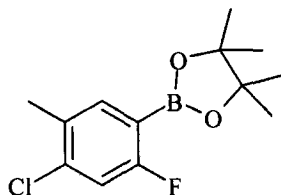
[0161]



[0162] 将 1-溴-4-氯-2,5-二氟苯 (1.11g,4.9mmol) 溶解在四氢呋喃 (THF;15mL) 中,并冷却至 -10°C。通过注射器滴加异丙基-氯化镁 (2.7mL,5.4mmol) 在 THF 中的 2.0M 溶液。于 -10°C 搅拌反应混合物 1 小时,使其温热至 0°C,并保持 1 小时,然后再次冷却至 -10°C。然后滴加 2-异丙氧基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷 (1.0g,5.4mmol) 在 THF (1.0mL) 中的溶液,并使反应混合物温热至环境温度。然后将反应混合物加入乙醚,并用 1N 氢氧化钠萃取两次。合并水相,用浓 HCl 酸化至 pH 3,并用二氯甲烷萃取两次。合并有机相,干燥,过滤,并浓缩,得到标题化合物 (0.97g,72.3%产率),其无需进一步纯化而使用:¹H NMR(CDC1₃) δ 7.45(dd,1H),7.09(dd,1H),1.36(s,12H)。

[0163] 通过实施例 3 的方法制备的另一化合物为:

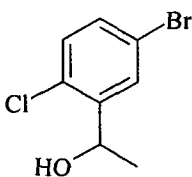
[0164]



[0165] 2-(4-氯-2-氟-5-甲基苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷:¹H NMR(CDC1₃) δ 7.58(d,1H),7.03(d,1H),2.32(s,3H),1.35(s,12H)。

[0166] 4. 制备 1-(5-溴-2-氯苯基)-乙醇

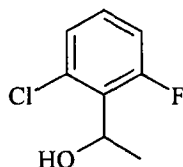
[0167]



[0168] 于 0°C,将硼氢化钠 (1.182g,51.4mmol) 加入搅拌的 1-(5-溴-2-氯苯基)乙醇 (10g,42.8mmol) 在甲醇中的溶液。使所得冒泡的白色混合物温热至环境温度,并搅拌 2 小时。反应混合物用丙酮淬灭 (50mL),并通过旋转蒸发浓缩。残余物在乙酸乙酯和水之间分配。有机相干燥并浓缩,得到标题化合物 (10g,99%产率),为白色固体:¹H NMR(CDC1₃) δ 7.75(d,1H),7.32(m,1H),7.19(m,1H),5.23(q,1H),1.95(d,1H),1.48(d,3H)。

[0169] 通过实施例 4 的方法制备的另一化合物为:

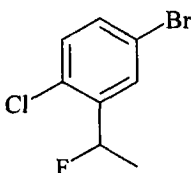
[0170]



[0171] 1-(2-氯-6-氟苯基)乙醇:¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 7.14-7.22(m, 2H), 6.99(m, 1H), 5.38(m, 1H), 2.48(m, 1H), 1.63(dd, 3H, J = 1, 7Hz)。

[0172] 5. 制备 4-溴-1-氯-2-(1-氟乙基)-苯

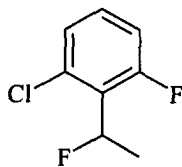
[0173]



[0174] 于 0℃, 将双(2-甲氧基乙基)氨基三氟化硫(4.5g, 20.34mmol) 加入搅拌的 1-(5-溴-2-氯苯基)乙醇(3.99g, 16.95mmol) 在二氯甲烷(50mL) 中的溶液。于 0℃, 将所得溶液搅拌 3 小时。反应混合物用 5%碳酸氢钠水溶液(100mL) 淬灭, 并且于 0℃ 剧烈搅拌所得冒泡两相反应混合物 15 分钟。反应混合物用水(50mL) 稀释, 并用二氯甲烷萃取来两次。合并的有机层用 1M 盐酸洗涤, 干燥并通过旋转蒸发浓缩。所得产物通过快速色谱法在硅胶(己烷) 上纯化, 得到标题化合物(2.65g, 11.16mmol, 65.8% 产率), 为澄清油状物:¹H NMR(CDCl₃) δ 7.65(d, 1H), 7.37(m, 1H), 7.20(m, 1H), 5.88(dq, 1H), 1.61(dd, 3H)。

[0175] 通过实施例 5 的方法制备的另一化合物为:

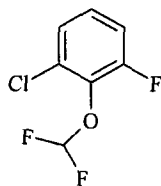
[0176]



[0177] 1-氯-3-氟-2-(1-氟乙基)苯:¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 7.15-7.26(m, 2H), 7.02(m, 1H), 6.12(dq, 1H, J = 6, 46Hz), 1.76(ddd, 3H, J = 1, 7, 23Hz)。

[0178] 6. 制备 1-氯-2-二氟甲氧基-3-氟苯

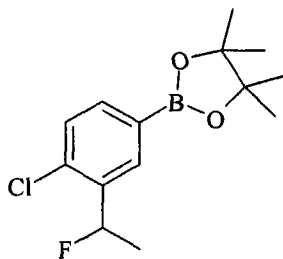
[0179]



[0180] 将 2-氯-6-氟苯酚(1.8g, 12.33mmol) 溶解在二甲基甲酰胺(DMF; 22mL) 和水(2.2mL) 中。然后加入碳酸钾(2.55g, 18.5mmol) 和氯二氟乙酸钠(4.7g, 30.8mmol), 将溶液加热至 100℃ 持续 3 小时。然后, 冷却的反应混合物用浓 HCl(10mL) 稀释, 搅拌所得溶液 2 小时。反应混合物用乙醚稀释, 用水洗涤, 用 1M NaOH 洗涤两次, 用盐水洗涤一次, 干燥, 过滤, 并真空浓缩得到标题化合物(1g, 41% 产率), 其无需进一步纯化就用于后续反应。

[0181] 7. 制备 2-[4-氯-3-(1-氟乙基)苯基]-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷

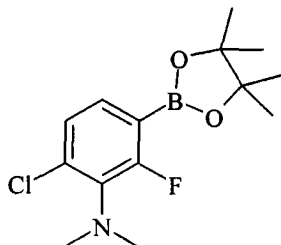
[0182]



[0183] 将 4-溴-1-氯-2-(1-氟乙基)苯 (2.55g, 10.74mmol) 溶解在无水乙醚 (50mL) 中, 并冷却至 -75°C 。滴加正丁基锂 (4.72mL, 11.81mmol), 保持温度低于 -70°C 。然后搅拌反应混合物 15 分钟, 然后加入 2-异丙氧基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷 (2.197g, 11.81mmol), 并使反应混合物温热至环境温度。然后反应混合物用水和乙醚稀释。水相用 12N HCl 酸化, 然后所得产物用乙醚萃取。有机相经干燥, 并真空浓缩, 得到标题化合物 (1.55g, 5.45mmol, 50.7% 产率), 为白色固体: $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 7.94(d, 1H), 7.65(m, 1H), 7.36(m, 1H), 5.96(dq, 1H), 1.64(dd, 3H), 1.34(s, 12H)。

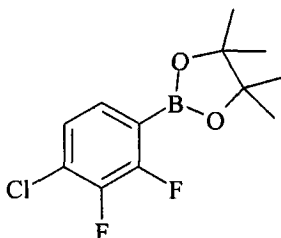
[0184] 通过实施例 7 的方法制备的另一化合物为:

[0185]



[0186] [6-氯-2-氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基]-二甲基胺: $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 7.35(m, 1H), 7.13(m, 1H), 2.85(d, 6H), 1.36(s, 12H)。

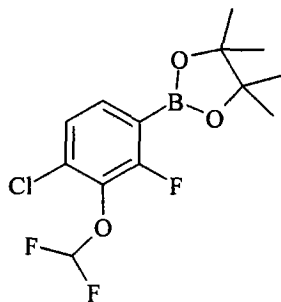
[0187] 8. 制备 2-(4-氯-2,3-二氟苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷
[0188]



[0189] 将正丁基锂 (2.69mL, 6.73mmol) 在己烷中的 2.5M 溶液滴加至冷却至 -78°C 的 1-氯-2,3-二氟苯 (1g, 6.73mmol) 在 THF (25mL) 中的溶液中。在 -78°C 保持 45 分钟后, 滴加 2-异丙氧基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷 (1.253g, 6.73mmol), 之后使反应混合物温热至环境温度。反应混合物用水和乙酸乙酯稀释, 有机相用水萃取两次。合并萃取液, 用 12N HCl 酸化至 pH3, 并用乙酸乙酯萃取。有机萃取液经干燥, 并真空浓缩得到标题化合物, 为油状产物 (0.93g, 50% 产率): $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 7.42(m, 1H), 7.17(m, 1H), 1.37(s, 12H)。

[0190] 通过实施例 8 的方法制备的另一化合物为:

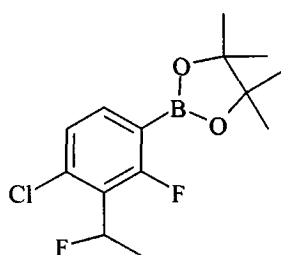
[0191]



[0192] 2-(4-氯-3-二氟甲氧基-2-氟苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷：¹H NMR(CDCl₃) δ 7.1(m, 1H), 7.02(m, 1H), 6.8(t, 1H), 1.23(s, 12H)。

[0193] 9. 制备 2-(4-氯-2-氟-3-(1-氟乙基)苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷

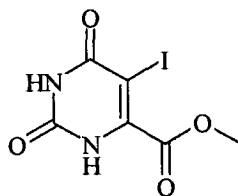
[0194]



[0195] 于 -78℃, 将正丁基锂 (13mL, 33mmol) 的 2.5M 溶液加入搅拌的二异丙胺 (5.0mL, 35mmol) 在 THF (50mL) 中的溶液中。所得无色溶液在 -78℃ 搅拌 20 分钟, 温热至 0℃ 保持 20 分钟, 然后冷却回 -78℃ 保持 20 分钟。将 78℃ 的 1-氯-3-氟-2-(1-氟乙基)苯 (4.8g, 27mmol, 1.0 当量) 在 THF (20mL) 中的溶液通过套管转移至碱溶液。在 -78℃ 搅拌所得深棕色溶液 2 小时。加入 2-异丙氧基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷 (8.3mL, 41mmol, 1.5 当量), 并将棕色溶液经 20 小时缓慢温热至 23℃。反应混合物用 0.1M 盐酸 (300mL) 稀释, 并用二氯甲烷萃取三次。合并的有机萃取液经干燥, 过滤, 并通过旋转蒸发浓缩, 得到标题化合物, 为棕色油状物, 静置时凝固成半固体 (7.7g, 94% 产率)。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 7.62(m, 1H), 7.17(m, 1H), 6.13(dq, 1H, J = 6, 46Hz), 1.75(ddd, 3H, J = 1, 7, 23Hz), 1.36(s, 12H)。

[0196] 10. 制备 5-碘-2,6-二氧-1,2,3,6-四氢嘧啶-4-羧酸甲酯

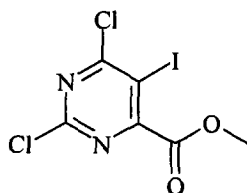
[0197]



[0198] 将乳清酸甲酯 (20.0g, 118mmol) 与碘 (12.8g, 50mmol) 和高碘酸 (4.8g, 21mmol) 在甲醇 (250mL) 中混合, 并于回流温度下加热 20 小时。冷却至环境温度后, 通过旋转蒸发除去挥发物。固体残余物在水中浆化, 过滤收集, 并用水充分洗涤, 于 70℃ 真空干燥, 得到标题化合物 (34g, 97% 产率), 为固体。其无需进一步纯化而使用。MS :m/z = 296。

[0199] 11. 制备 2,6-二氯-5-碘嘧啶-4-羧酸甲酯

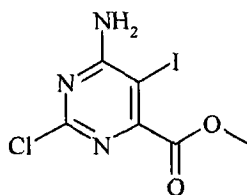
[0200]



[0201] 将 5-碘-2,6-二氯-1,2,3,6-四氢嘧啶-4-羧酸甲酯 (5.0g, 17mmol) 加入 POCl₃ (30mL), 用 0.5mL DMF 处理, 并于回流温度下加热 3 小时。真空除去过量的 POCl₃, 用冰搅拌残余物, 并用二氯甲烷萃取。二氯甲烷萃取液用水洗涤, 干燥并蒸发。残余物在硅胶 (silica) (5-15% 乙酸乙酯 / 己烷) 上进行色谱纯化, 得到标题化合物, (2.7g, 48% 产率)。MS :m/z = 332。

[0202] 12. 制备 6-氨基-2-氯-5-碘嘧啶-4-羧酸甲酯

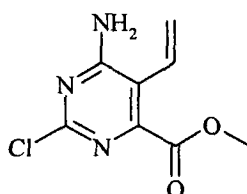
[0203]



[0204] 将 2,6-二氯-5-碘嘧啶-4-羧酸甲酯 (12g, 36mmol) 溶解在无水二甲基亚砜 (DMSO; 100mL) 中, 并用如下速率的氨气流处理: 当与外部水浴结合时冷却以便保持温度在 20-30°C 的范围。90 分钟后, 完成氨的添加, 通过鼓入氮气流 20 分钟从混合物中除去过量的氨。搅拌时将混合物倒入水 (200mL) 中, 沉淀的产物用乙酸乙酯 (75mL) 萃取两次。合并的乙酸乙酯萃取液用水 (50mL) 洗涤两次, 用饱和 NaCl 溶液洗涤一次, 干燥并蒸发, 得到标题化合物 (10g, 89% 产率), 其无需进一步纯化而使用。MS :M/Z = 313。

[0205] 13. 制备 6-氨基-2-氯-5-乙烯基嘧啶-4-羧酸甲酯

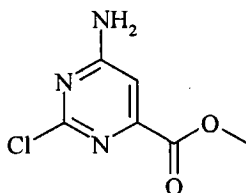
[0206]



[0207] 将 6-氨基-2-氯-5-碘嘧啶-4-羧酸甲酯 (10g, 32mmol) 溶解在 1,2-二氯甲烷 (100mL) 中, 用乙烯基三丁基锡烷 (11.6mL, 12.6g, 40mmol) 处理, 鼓入氮气流 10 分钟。加入双(三苯基膦)二氯化钯 (II) (1.1g, 1.6mmol, 5mol%), 混合物在氮气氛围中于回流温度下加热 3 小时。混合物冷却, 用 10% KHF₂ 水溶液搅拌 30 分钟, 并经硅藻土过滤以除去固体。滤饼用更多的 1,2-二氯甲烷和乙酸乙酯洗涤。合并的滤液用水洗涤, 用饱和 NaHCO₃ 洗涤, 用盐水洗涤, 干燥并蒸发。粗物质在硅胶 (5-20% 乙酸乙酯 / 含 2% 乙酸的二氯甲烷) 上进行色谱法纯化, 得到标题化合物 (4.5g, 70% 产率)。该物质含有约 5% PPh₃, 但是无需纯化而使用。MS :m/z = 213. ¹H NMR (CDCl₃) δ 6.77 (dd, 1H), 6.4 (br, 2H), 5.70 (d, 1H), 5.61 (d, 1H)。

[0208] 14. 制备 6-氨基-2-氯嘧啶-4-羧酸甲酯

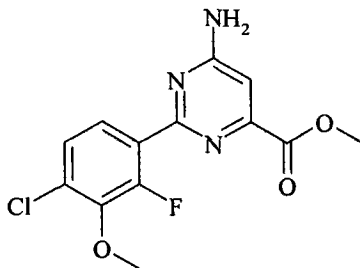
[0209]



[0210] 将氨气缓慢地鼓泡通过 2,6-二氯-嘧啶-4-羧酸甲酯 (20.0g, 97mmol, 制备参见 H. Gershon, J. Org. Chem. 1962, 27, 3507-3510) 在 DMSO (100mL) 中的溶液, 其中该溶液以冰浴冷却以保持温度低于 70°C。当反应溶液的温度开始降低时, 不再加入氨。当反应溶液的温度达到 44°C 时, 移去冰浴。当反应溶液的温度达到 32°C 时, 反应混合物用 200mL 的水稀释, 并过滤。过滤产物用水洗涤, 用乙酸乙酯洗涤, 并真空干燥, 得到标题化合物 (14.4g, 79% 产率), 其无需进一步纯化而使用。在硅胶上进行快速色谱纯化得到分析纯的标题化合物的样品: $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 7.7 (br s, 2H), 7.00 (s, 1H), 3.84 (s, 3H)。

[0211] 15. 制备 6-氨基-2-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-嘧啶-4-羧酸甲酯

[0212]



[0213] 将 6-氨基-2-氯嘧啶-4-羧酸甲酯 (2.25g, 12mmol)、4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基硼酸 (3.27g, 16mmol) 和双(三苯基膦)二氯化钯 (II) (842mg, 1.2mmol) 混合在 12mL 的 1,2-二甲氧基乙烷和 12mL 的水中。于 80°C 加热反应混合物 2 小时, 冷却的反应混合物在乙酸乙酯和水之间分配。有机相用水洗涤, 干燥, 并真空浓缩。产物通过快速色谱法在硅胶上纯化, 得到标题化合物 (2.0g, 53.5% 产率); mp 188-190°C; $^1\text{H NMR}$ (CDCl₃) δ 7.66 (dd, 1H), 7.22 (dd, 1H), 7.14 (s, 1H), 5.25 (br s, 2H), 4.0 (s, 3H), 3.99 (s, 3H)。

[0214] 通过实施例 15 的方法制备的其他化合物包括:

[0215] 6-氨基-2-(4-氯-2-氟苯基)嘧啶-4-羧酸甲酯: mp 192-194°C。

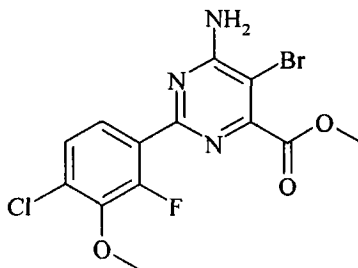
[0216] 6-氨基-2-(4-氯苯基)嘧啶-4-羧酸甲酯: mp 高于 195°C 分解。

[0217] 6-氨基-2-(4-氯-3-甲氧基苯基)嘧啶-4-羧酸甲酯: mp 210-213°C。

[0218] 6-氨基-2-(4-氯-2-氟-5-甲氧基苯基)嘧啶-4-羧酸甲酯: mp 218-220°C。

[0219] 16. 制备 6-氨基-5-溴-2-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-嘧啶-4-羧酸甲酯

[0220]



[0221] 将 6-氨基-2-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)嘧啶-4-羧酸甲酯 (778mg, 2.5mmol) 和 N-溴琥珀酰亚胺 (489mg, 2.75mmol) 混合在氯仿 10mL 中, 并于回流温度下加热 12 小

时。冷却的反应混合物经浓缩,所得产物通过快速色谱法在硅胶上纯化,得到标题化合物(752mg,77%产率):mp 173-175°C;¹H NMR(CDCl₃) δ 7.66(dd,1H),7.24(dd,1H),5.73(br s,2H),4.03(s,3H),4.01(d,3H)。

[0222] 通过实施例 16 的方法制备的其他化合物包括:

[0223] 6-氨基-5-溴-2-(4-氯-2-氟苯基)嘧啶-4-羧酸甲酯:mp 186-188°C。

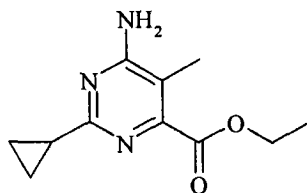
[0224] 6-氨基-5-溴-2-(4-氯苯基)嘧啶-4-羧酸甲酯:mp:高于 154°C 分解。

[0225] 6-氨基-5-溴-2-(4-氯-3-甲氧基苯基)嘧啶-4-羧酸甲酯:mp 146-151°C。

[0226] 6-氨基-5-溴-2-(4-氯-2-氟-5-甲氧基苯基)嘧啶-4-羧酸甲酯:mp 197-200°C。

[0227] 17. 制备 6-氨基-2-环丙基-5-甲基嘧啶-4-羧酸乙酯(化合物 1)

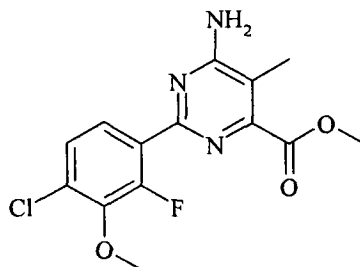
[0228]



[0229] 将 6-氨基-5-溴-2-环丙基嘧啶-4-羧酸乙酯(300mg,1.05mmol;制备参见 WO2005/063721A1)、四甲基锡(937mg,5.24mmol)和双(三苯基膦)二氯化钯(II)(74mg,0.105mmol)混合在 5mL 的 1,2-二氯乙烷中,并在 CEM 微波反应器中于 150°C 加热 20 分钟。所得反应混合物经过滤和浓缩。产物通过快速色谱法在硅胶(乙酸乙酯/己烷梯度)上纯化,接着通过反相色谱法纯化得到标题化合物(116mg,50%产率):mp 130-132°C;¹H NMR(DMSO-d₆) δ 6.85(br s,2H),4.27(q,2H),1.94(s,3H),1.87(m,1H),1.28(t,3H),0.84(d,4H)。

[0230] 通过实施例 17 的方法制备的另一化合物为:

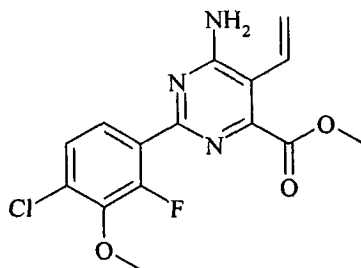
[0231]



[0232] 6-氨基-2-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-5-甲基嘧啶-4-羧酸甲酯(化合物 2):mp 168-170°C;¹H NMR(CDCl₃) δ 7.60(m,1H),7.21(m,1H),5.21(br s,2H),3.99(d,3H),3.98(s,3H),2.29(s,3H)。

[0233] 18. 制备 6-氨基-2-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-5-乙烯基嘧啶-4-羧酸甲酯(化合物 3)

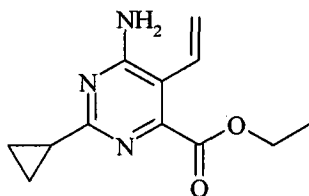
[0234]



[0235] 将 6-氨基-5-溴-2-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-咪唑-4-羧酸甲酯 (1.5g, 3.84mmol)、三丁基(乙烯基)锡 (2.436g, 7.68mmol)、双(三苯基膦)二氯化钯 (II) (0.270g, 0.384mmol) 混合在 1,2-二氯乙烷 (4mL) 中,并在 CEM 微波反应器中于 130°C 加热 15 分钟。冷却的反应混合物浓缩至硅胶上,并通过快速色谱法在(乙酸乙酯/己烷梯度)上纯化,得到标题化合物 (1.06g, 82% 产率): mp 145-147°C; $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 7.64(m, 1H), 7.22(m, 1H), 6.84(dd, 1H), 5.68(m, 2H), 5.43(br s, 2H), 3.99(d, 3H), 3.95(s, 3H)。

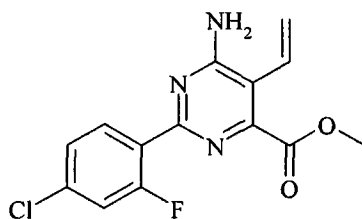
[0236] 通过实施例 18 的方法制备的其他化合物包括:

[0237]



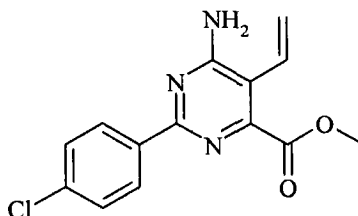
[0238] 6-氨基-2-环丙基-5-乙烯基咪唑-4-羧酸乙酯(化合物 4): mp 155-157°C; $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 6.69(dd, 1H), 5.57(dd, 1H), 5.52(dd, 1H), 5.13(br s, 1H), 4.39(1, 2H), 2.07(m, 1H), 1.38(t, 3H), 1.07(m, 2H), 0.96(m, 1H)。

[0239]



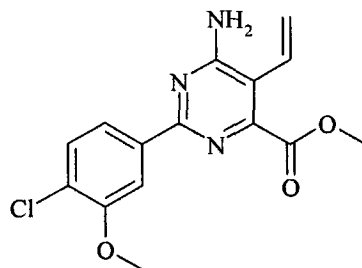
[0240] 6-氨基-2-(4-氯-2-氟苯基)-5-乙烯基咪唑-4-羧酸甲酯(化合物 5): mp 137-139 °C; $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 7.96(m, 1H), 7.20(m, 2H), 6.83(dd, 1H), 5.67(m, 2H), 5.42(br s, 2H), 3.95(s, 3H)。

[0241]



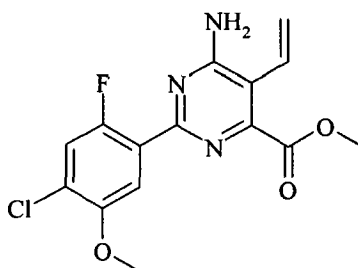
[0242] 6-氨基-2-(4-氯苯基)-5-乙烯基咪唑-4-羧酸甲酯(化合物 6): mp 164-167°C; $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 8.3(m, 2H), 7.40(m, 2H), 6.80(m, 1H), 5.6(m, 2H), 5.37(br s, 2H), 3.96(s, 3H)。

[0243]



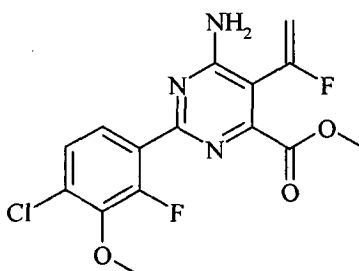
[0244] 6-氨基-2-(4-氯-3-甲氧基苯基)-5-乙烯基嘧啶-4-羧酸甲酯(化合物7): mp 144-148 °C; ^1H NMR(CDCl_3) δ 7.92(m, 2H), 7.40(d, 1H), 6.78(m, 1H), 5.6(m, 2H), 5.39(br s, 1H), 4.01(s, 3H), 3.96(s, 3H).

[0245]



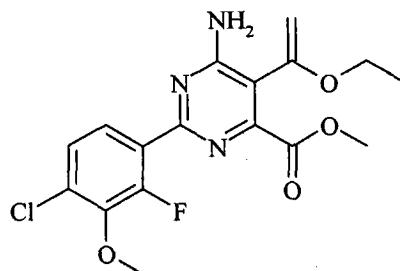
[0246] 6-氨基-2-(4-氯-2-氟-5-甲氧基苯基)-5-乙烯基嘧啶-4-羧酸甲酯(化合物8): mp 161-164 °C; ^1H NMR($\text{DMSO}-d_6$) δ 7.52(m, 2H), 6.65(m, 1H), 5.50(m, 2H), 3.88(s, 3H), 3.81(s, 3H)。

[0247]



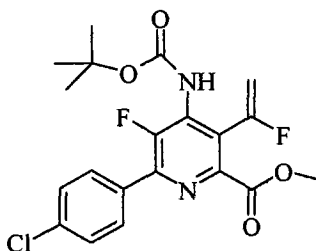
[0248] 6-氨基-2-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-5-(1-氟乙烯基)嘧啶-4-羧酸甲酯(根据 Bull. Chem. Soc. Jpn. 2002, 75(11), 2497-2502 中记载的方法使用三丁基-(1-氟乙烯基)锡烷制备)(化合物9): ^1H NMR(CDCl_3) δ 7.67(dd, 1H), 7.22(dd, 1H), 5.52(br s, 2H), 5.23(dd, 1H), 4.9(dd, 1H), 3.99(d, 3H), 3.95(s, 3H)。

[0249]



[0250] 6-氨基-2-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-5-(1-乙氧基乙烯基)嘧啶-4-羧酸甲酯(化合物10): ^1H NMR(CDCl_3) δ 7.62(dd, 1H), 7.2(dd, 1H), 5.62(br s, 2H), 4.5(dd, 2H), 3.99(d, 3H), 3.92(q, 2H), 3.91(s, 3H), 1.37(t, 3H)。

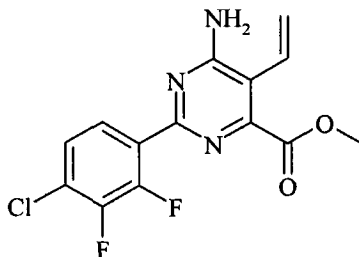
[0251]



[0252] 4-叔丁氧基羰基氨基-6-(4-氯苯基)-5-氟-3-(1-氟乙烯基)-吡啶-2-羧酸甲酯 (根据 Bull. Chem. Soc. Jpn. 2002, 75(11), 2497-2502 中记载的方法使用三丁基-(1-氟乙烯基)-锡烷制备): $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 7.96(m, 2H), 7.46(m, 2H), 6.35(br s, 1H), 5.25(dd, 1H), 4.85(dd, 1H), 3.96(s, 3H)。该化合物实施例 29 中化合物 30 的起始原料。

[0253] 19. 制备 6-氨基-2-(4-氯-2,3-二氟苯基)-5-乙烯基嘧啶-4-羧酸甲酯 (化合物 11)

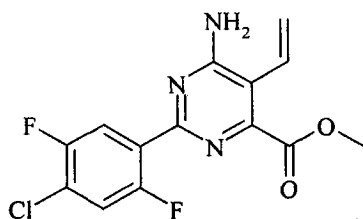
[0254]



[0255] 将 6-氨基-2-氯-5-乙烯基嘧啶-4-羧酸甲酯 (0.6g, 2.81mmol)、2-(4-氯-2,3-二氟苯基)-4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂硼杂环戊烷 (1.0g, 3.65mmol)、双(三苯基膦)-二氯化钨(II) (197mg, 0.28mmol) 和氟化铯 (0.85g, 5.6mmol) 混合在 10mL 的 1,2-二甲氧基乙烷 (DME) 和 10mL 的水中。在 CEM 微波反应器中于 100°C 加热反应混合物 15 分钟 (用于后面实施例的其他温度/时间配对为 110°C, 15 分钟; 150°C, 5 分钟)。冷却的反应混合物用乙酸乙酯稀释、用水洗涤, 干燥并浓缩。产物通过快速色谱法在硅胶 (乙酸乙酯/己烷梯度) 上纯化, 得到标题化合物 (0.336g, 36.7% 产率), 为黄色固体 (mp 130-132°C); $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 7.74(m, 1H), 7.22(m, 1H), 6.8(dd, 1H), 5.62-5.7(m, 2H), 5.67(m, 1H), 5.42(br s, 2H), 3.94(s, 3H)。

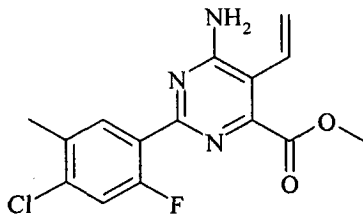
[0256] 通过实施例 19 的方法制备的其他化合物包括:

[0257]



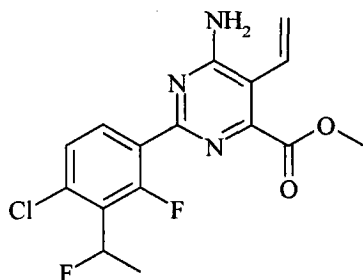
[0258] 6-氨基-2-(4-氯-2,5-二氟苯基)-5-乙烯基嘧啶-4-羧酸甲酯 (化合物 12): $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 7.84(dd, 1H), 7.22(dd, 1H), 6.81(dd, 1H), 5.62-5.70(m, 2H), 5.41(br s, 2H), 3.92(s, 3H)。

[0259]



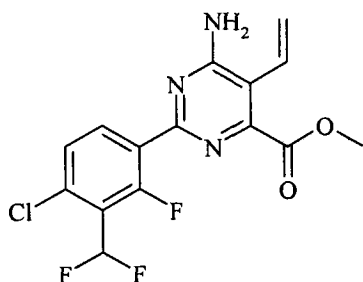
[0260] 6-氨基-2-(4-氯-2-氟-5-甲基苯基)-5-乙烯基嘧啶-4-羧酸甲酯(化合物 13): $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 7.83(d, 1H), 7.18(d, 1H), 6.81(dd, 1H), 5.6-5.71(m, 2H), 5.41(br s, 2H), 3.92(s, 3H), 2.38(s, 3H)。

[0261]



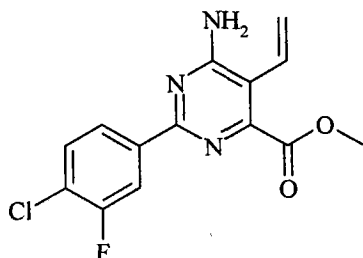
[0262] 6-氨基-2-(4-氯-2-氟-3-(1-氟乙基)苯基)-5-乙烯基嘧啶-4-羧酸甲酯(化合物 14): mp 144-147 °C。 $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 7.88(m, 1H), 7.25(m, 1H), 6.83(dd, 1H, $J = 12, 18\text{Hz}$), 6.17(dq, 1H, $J = 6, 46\text{Hz}$), 5.62-5.72(m, 2H), 5.46(br s, 2H), 3.95(s, 3H), 1.79(ddd, 3H, $J = 1, 7, 23\text{Hz}$)。

[0263]



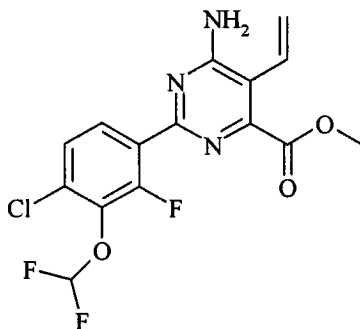
[0264] 6-氨基-2-(4-氯-3-二氟甲基-2-氟苯基)-5-乙烯基嘧啶-4-羧酸甲酯(化合物 15): $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 8.07(m, 1H), 7.31(br d, 1H, $J = 8\text{Hz}$), 7.03(dd, 1H, $J = 1, 53\text{Hz}$), 6.83(dd, 1H, $J = 12.5, 18\text{Hz}$), 5.63-5.73(m, 2H), 5.44(br s, 2H), 3.95(s, 3H)。

[0265]



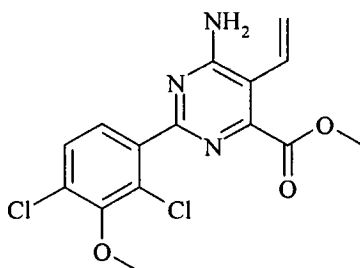
[0266] 6-氨基-2-(4-氯-3-氟苯基)-5-乙烯基嘧啶-4-羧酸甲酯(化合物 16): $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 8.19-8.11(m, 2H), 7.44(t, $J = 7.9\text{Hz}$, s, 1H), 6.79(dd, $J = 11, 6\text{Hz}$, 1H), 5.68-5.60(m, 2H), 5.36(s, 2H), 3.95(s, 3H)。

[0267]



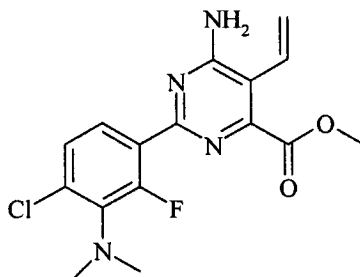
[0268] 6-氨基-2-(4-氯-3-二氟甲氧基-2-氟苯基)-5-乙烯基嘧啶-4-羧酸甲酯 (化合物 17): $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 7.87(t, $J = 8.6\text{Hz}$, 1H), 7.30(dd, $J = 6.92, 1.65\text{Hz}$, 1H), 6.82(dd, $J = 11, 6\text{Hz}$, 1H), 6.63(t, $J = 73\text{Hz}$, 1H), 5.8(dd, $J = 7.26, 1.3\text{Hz}$, 2H), 5.46(s, 2H), 3.94(s, 3H).

[0269]



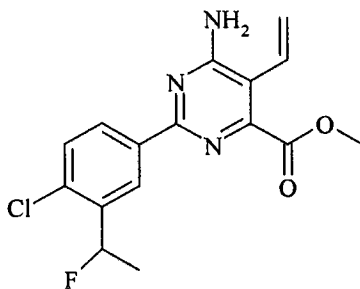
[0270] 6-氨基-2-(2,4-二氯-3-甲氧基苯基)-5-乙烯基嘧啶-4-羧酸甲酯 (化合物 18): $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 7.38(s, 2H), 6.83(dd, 1H), 5.63-5.7(m, 2H), 5.53(br s, 2H), 3.92(s, 3H), 3.91(s, 3H).

[0271]



[0272] 6-氨基-2-(4-氯-3-二甲基氨基-2-氟苯基)-5-乙烯基嘧啶-4-羧酸甲酯 (化合物 19): $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 7.57(dd, 1H), 7.2(dd, 1H), 6.83(dd, 1H), 5.62-5.70(m, 2H), 5.42(br s, 2H), 3.94(s, 3H), 2.9(d, 6H).

[0273]

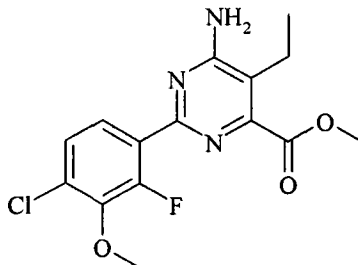


[0274] 6-氨基-2-[4-氯-3-(1-氟乙基)苯基]-5-乙烯基嘧啶-4-羧酸甲酯 (化合

物 20) :¹H NMR(CDCl₃) δ 8.53(m, 1H), 8.26(m, 1H), 7.40(m, 1H), 6.78(dd, 1H), 5.99(dt, 1H), 5.6-5.66(m, 2H), 5.35(br s, 2H), 3.95(s, 3H), 1.69(dd, 3H)。

[0275] 20. 制备 6-氨基-2-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-5-乙基-嘧啶-4-羧酸甲酯 (化合物 21)

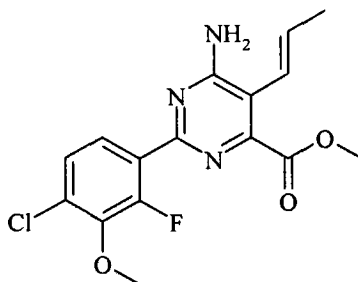
[0276]



[0277] 将 6-氨基-2-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-5-乙基嘧啶-4-羧酸甲酯 (200mg, 0.7mmol) 溶解在乙醇 (10mL) 中, 加入氢氧化钡 (20% / 碳, 50mg), 在氢气氛围下搅拌反应混合物 4 小时。然后过滤出催化剂, 浓缩滤液, 产物通过快速色谱法在硅胶 (己烷 / 乙酸乙酯梯度) 上纯化, 得到标题化合物 (148mg, 62% 产率) :mp 144-146°C :¹H NMR(CDCl₃) δ 7.61(m, 1H), 7.20(m, 1H), 5.19(br s, 2H), 3.99(d, 3H), 3.98(s, 3H), 2.68(q, 2H), 1.28(t, 3H)。

[0278] 21. 制备 6-氨基-2-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-5-((E)-丙烯基)嘧啶-4-羧酸甲酯 (化合物 22)

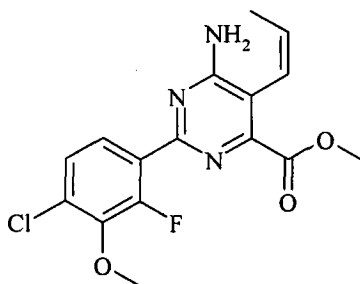
[0279]



[0280] 将 6-氨基-5-溴-2-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-嘧啶-4-羧酸甲酯 (400mg, 1.02mmol)、反式-丙烯基硼酸 (2132mg, 1.54mmol)、双(三苯基膦)二氯化钯(II) (72mg, 0.1mmol) 和氟化铯 (311mg, 2.05mmol) 混合在 1,2-二甲氧基乙烷 (2mL) 和水 (2mL) 中, 并在 CEM 微波反应器中于 100°C 加热 15 分钟。冷却的反应混合物在乙酸乙酯和水之间分配; 且有机相经干燥和浓缩。产物通过快速色谱法在硅胶 (己烷 / 乙酸乙酯梯度) 上纯化, 然后通过反相 HPLC 再次纯化, 得到标题化合物 :mp 133-135°C :¹H NMR(CDCl₃) δ 7.63(m, 1H), 7.22(m, 1H), 6.43(m, 1H), 6.12(m, 1H), 5.35(br s, 2H), 3.99(d, 3H), 3.94(s, 3H), 1.94(dd, 3H)。

[0281] 通过实施例 21 的方法制备的另一化合物为 :

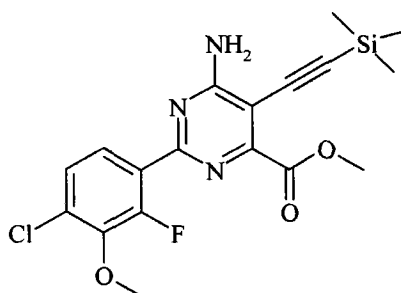
[0282]



[0283] 6-氨基-2-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-5-((z)-丙烯基)嘧啶-4-羧酸甲酯 (化合物 23) :mp 91-93°C ;¹H NMR(CDCl₃) δ 7.67(m, 1H), 7.22(m, 1H), 6.38(m, 1H), 6.07(m, 1H), 5.32(br s, 2H), 4.0(d, 3H), 3.93(s, 3H)。

[0284] 22. 制备 6-氨基-2-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-5-三甲基甲硅烷基乙炔基嘧啶-4-羧酸甲酯

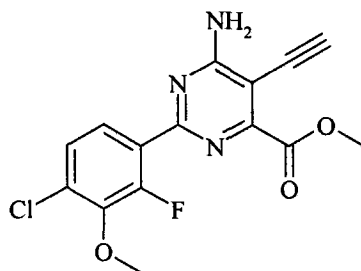
[0285]



[0286] 将 6-氨基-5-溴-2-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-嘧啶-4-羧酸甲酯 (1.0g, 2.56mmol)、三甲基((三丁基锡烷基)乙炔基)甲硅烷 (1.98g, 5.12mmol) 和双(三苯基膦)二氯化钨(II) (0.18g, 0.256mmol) 混合在 1,2-二氯甲烷 (10mL) 中,并在 CEM 微波反应器中于 110°C 加热 15 分钟。冷却的反应混合物经真空浓缩,然后通过快速色谱法在硅胶(二氯甲烷/乙酸乙酯梯度)上纯化。通过快速色谱法在硅胶(己烷/乙酸乙酯梯度)上进行第二次纯化,得到标题化合物 (0.829g, 79% 产率) :mp 126-128°C。

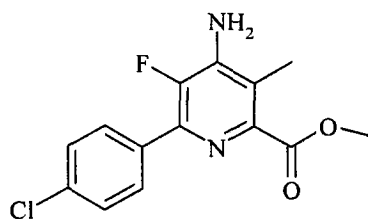
[0287] 23. 制备 6-氨基-2-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-5-乙炔基-嘧啶-4-羧酸甲酯 (化合物 24)

[0288]



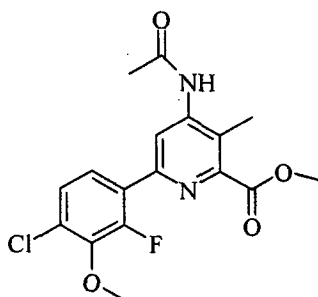
[0289] 将 6-氨基-2-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-5-三甲基-甲硅烷基乙炔基嘧啶-4-羧酸甲酯 (1.2g, 2.94mmol) 溶解在甲醇 (20mL) 中,并加入碳酸钾 (0.203g, 1.471mmol)。在环境温度搅拌 1 小时后,过滤出形成的沉淀,用甲醇洗涤,溶解于二氯甲烷中,并用水洗涤。有机相经干燥和浓缩,得到标题化合物 (0.410g, 41.5% 产率) : mp 174-176 °C ;¹H NMR(CDCl₃) δ 7.7(m, 1H), 7.22(m, 1H), 5.82(br s, 2H), 4.01(s, 3H), 4.00(dd, 3H), 3.85(s, 1H)。

[0290] 24. 制备 4-氨基-6-(4-氯苯基)-5-氟-3-甲基吡啶-2-羧酸甲酯 (化合物 25)
[0291]



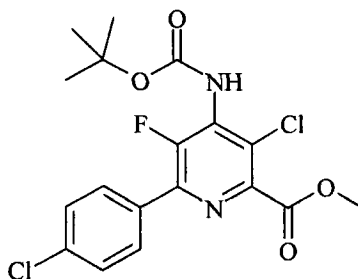
[0292] 将 4-氨基-3-氯-6-(4-氯苯基)-5-氟吡啶-2-羧酸甲酯 (0.400g, 1.269mmol), 三甲基锡烷 (stannane) (3.41g, 19.04mmol) 和双(三苯基膦)二氯化钯 (II) (0.089g, 0.127mmol) 混合, 并在 CEM 微波反应器中加热至 130°C 持续 25 分钟。将冷却的反应混合物浓缩至硅胶上, 并通过快速色谱法在硅胶 (乙酸乙酯/己烷梯度) 上纯化, 得到标题化合物 (0.143g, 38.2% 产率): $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7.88 (m, 2H), 7.41 (m, 2H), 4.41 (br s, 2H), 3.96 (s, 3H), 2.36 (s, 3H)。

[0293] 25. 制备 4-乙酰基氨基-6-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-3-甲基吡啶-2-羧酸甲酯
[0294]



[0295] 将 4-乙酰基氨基-3-氯-6-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-吡啶-2-羧酸甲酯 (500mg, 1.29mmol)、四甲基锡 (924mg, 5.17mmol)、双(三苯基膦)二氯化钯 (II) (91mg, 0.129mmol) 和四丁基铵三苯基二氟硅酸盐 (1.395g, 2.58mmol) 混合在 2mL 的乙腈中, 并在 CEM 微波反应器中于 110°C 加热 15 分钟。所得反应混合物经过滤和浓缩。该中间体产物通过快速色谱法在硅胶 (乙酸乙酯/己烷梯度) 上纯化, 得到标题化合物 (419mg, 88% 产率)。mp 182-184°C。

[0296] 26. 制备 4-叔丁氧基羰基氨基-3-氯-6-(4-氯苯基)-5-氟吡啶-2-羧酸甲酯
[0297]

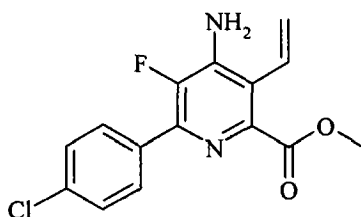


[0298] 于环境温度下, 将 4-氨基-3-氯-6-(4-氯苯基)-5-氟吡啶-2-羧酸甲酯 (3g, 9.5mmol) 溶解在二氯甲烷 (50mL) 中, 并加入一缩二碳酸二叔丁基酯 (di-tert-butyl dicarbonate) (4.6g, 21mmol)。1 小时后, 反应混合物经浓缩, 产物通过快速色谱法在硅胶

(乙酸乙酯/己烷梯度)上纯化。然后将这种双保护的中间体 (3.2g, 6.2mmol) 溶解于二氯甲烷 (25mL) 中, 并加入三氟乙酸 (1.42g, 12.4mmol)。在环境温度搅拌反应混合物 4 小时, 然后真空浓缩。产物通过快速色谱法在硅胶上纯化, 得到标题化合物 (2g, 4.82mmol, 两步的产率为 50.7%), 为白色固体: $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 7.91 (m, 2H), 7.43 (m, 2H), 6.48 (brs, 1H), 4.0 (s, 3H), 1.55 (s, 9H)。

[0299] 27. 制备 4-氨基-6-(4-氯苯基)-5-氟-3-乙烯基吡啶-2-羧酸甲酯 (化合物 26)

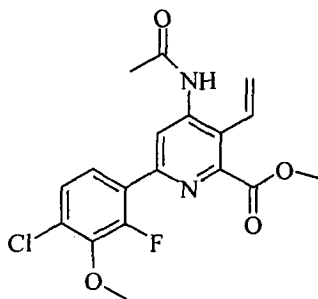
[0300]



[0301] 将 4-氨基-3-氯-6-(4-氯苯基)-5-氟吡啶-2-羧酸甲酯 (0.5g, 1.59mmol)、三丁基(乙烯基)锡 (1.01g, 3.17mmol)、双(三苯基膦)二氯化钯 (II) 0.111g, 0.159mmol) 和四丁基铵三苯基二氟硅酸盐 (1.71g, 3.17mmol) 混合在乙腈 (3ml) 中, 并在 CEM 微波反应器中加热至 110°C 持续 15 分钟。冷却的反应混合物缩至硅胶上, 并通过快速色谱法在硅胶 (己烷/乙酸乙酯梯度) 上纯化两次, 得到标题化合物 (46mg, 5% 产率), 为灰白色固体, mp 81-83°C。 $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 7.9 (m, 1H), 7.43 (m, 1H), 6.89 (dd, 1H), 5.7 (dd, 1H), 5.57 (dd, 1H), 4.72 (br s, 2H), 3.93 (s, 3H)。

[0302] 28. 制备 4-乙酰基氨基-6-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-3-乙烯基吡啶-2-羧酸甲酯

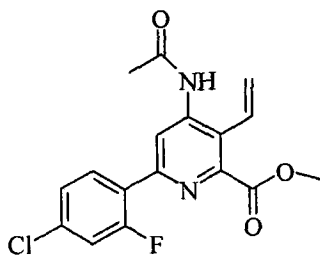
[0303]



[0304] 将 4-乙酰基氨基-3-氯-6-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)吡啶-2-羧酸甲酯 (0.5g, 1.29mmol)、三丁基(乙烯基)锡 (0.821g, 2.58mmol)、双(三苯基膦)二氯化钯 (II) (0.091g, 0.129mmol) 和四丁基铵三苯基二氟硅酸盐 (1.4g, 2.58mmol) 混合在乙腈 (3ml) 中, 并在 CEM 微波反应器中于 110°C 加热 15 分钟。将冷却的反应混合物浓缩至硅胶上, 并通过快速色谱法在硅胶 (乙酸乙酯/己烷梯度) 上纯化, 得到标题化合物 (0.293g, 60% 产率), 为白色固体, mp 143-145°C。 $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 7.66 (m, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.12 (m, 1H), 6.85 (dd, 1H), 5.66 (dd, 1H), 5.57 (dd, 1H), 4.61 (br s, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.94 (d, 3H)。

[0305] 通过实施例 28 的方法制备的其他化合物包括:

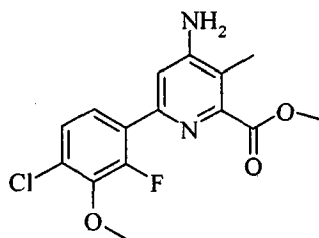
[0306]



[0307] 4-乙酰基氨基-6-(4-氯-2-氟苯基)-3-乙烯基吡啶-2-羧酸甲酯。

[0308] 29. 制备 4-氨基-6-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-3-甲基-吡啶-2-羧酸甲酯 (化合物 27)

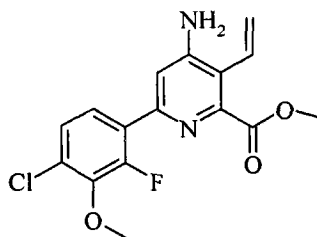
[0309]



[0310] 将 4-乙酰基氨基-6-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-3-甲基吡啶-2-羧酸甲酯 (369mg, 1.0mmol) 溶解在甲醇 (10mL) 中, 并加入乙酰氯 (1.07mL, 15mmol)。在环境温度搅拌反应混合物过夜, 并真空浓缩。残余物在乙酸乙酯和碳酸氢钠水溶液之间分配; 有机相经干燥并浓缩。通过快速色谱法在硅胶 (二氯甲烷 / 乙酸乙酯梯度) 上纯化, 接着通过快速色谱法 (己烷 / 乙酸乙酯梯度) 进行第二次纯化, 得到标题化合物 (292mg, 88% 产率), 为白色固体, mp 122-125°C。¹H NMR (CDCl₃) δ 7.65 (m, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.1 (m, 1H), 4.35 (brs, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.98 (d, 3H), 2.31 (s, 3H)。

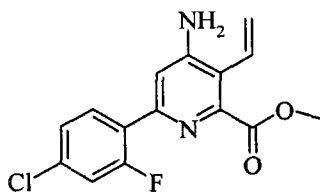
[0311] 通过实施例 29 的方法制备的其他化合物包括:

[0312]



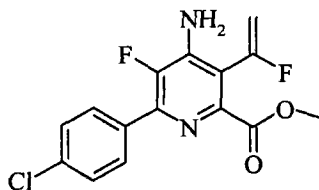
[0313] 4-氨基-6-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-3-乙烯基吡啶-2-羧酸甲酯 (化合物 28): mp 118-121°C; ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.67 (m, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.13 (m, 1H), 6.86 (dd, 1H), 5.55-5.71 (m, 2H), 4.63 (br s, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.94 (s, 3H)。

[0314]



[0315] 4-氨基-6-(4-氯-2-氟苯基)-3-乙烯基吡啶-2-羧酸甲酯 (化合物 29)。¹H NMR (CDCl₃) δ 8.0 (m, 1H), 7.2 (d, 1H), 7.1 (m, 2H), 6.8 (m, 1H), 5.6 (m, 2H), 4.6 (s, 2H), 3.9 (s, 3H)。

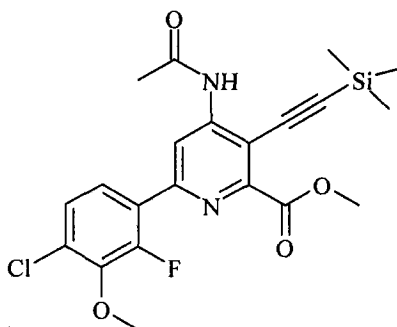
[0316]



[0317] 4-氨基-6-(4-氯苯基)-5-氟-3-(1-氟乙烯基)吡啶-2-羧酸甲酯(化合物 30): $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 7.9(m, 2H), 7.43(m, 2H), 5.27(dd, 1H), 4.84(dd, 1H), 4.87(br s, 2H)。

[0318] 30. 制备 4-乙酰基氨基-6-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-3-三甲基甲硅烷基乙炔基吡啶-2-羧酸甲酯

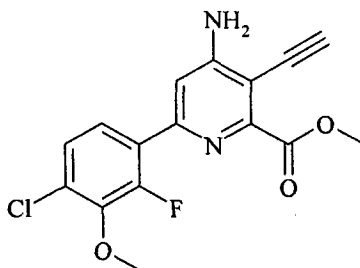
[0319]



[0320] 将 4-乙酰基氨基-3-氯-6-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-吡啶-2-羧酸甲酯(0.8g, 2.061mmol)、三甲基((三丁基锡烷基)乙炔基)甲硅烷(1.596g, 4.12mmol)和双(三苯基膦)二氯化钯(II)(0.145g, 0.206mmol)混合在 1,2-二氯甲烷(2mL), 在 CEM 微波反应器中于 130°C 加热 15 分钟。冷却的反应混合物通过快速色谱法在硅胶(己烷/乙酸乙酯梯度)上纯化, 得到标题化合物(0.196g, 21.1% 产率)。 $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 9.03(s, 1H), 8.4(br s, 1H), 7.67(m, 1H), 7.24(m, 1H), 4.0(s, 3H), 3.99(d, 3H), 2.29(s, 3H), 0.36(s, 9H)。

[0321] 31. 制备 4-氨基-6-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-3-乙炔基-吡啶-2-羧酸甲酯(化合物 31)

[0322]

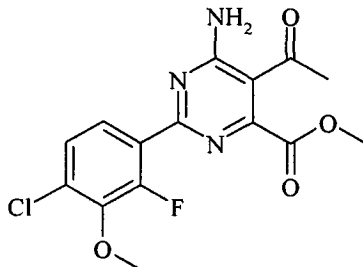


[0323] 将 4-乙酰基氨基-6-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-3-三甲基甲硅烷基乙炔基吡啶-2-羧酸甲酯(0.196g, 0.437mmol)悬浮在甲醇(4.36mL)中, 并加入乙酰氯(0.310mL, 4.37mmol)。在环境温度搅拌反应混合物过夜, 然后浓缩至干燥。残余物溶解在甲醇(4.36mL)中, 并加入碳酸钾(0.121g, 0.873mmol)。在环境温度搅拌反应混合物 2 小时, 并用 2N HCl 酸化, 浓缩但不浓缩至干燥。残余物在乙酸乙酯和碳酸氢钠之间分配; 有机相经干燥并浓缩。所得产物通过快速色谱法在硅胶(乙酸乙酯/己烷梯度)上纯化, 得到标题

化合物 (0.109g, 74.6% 产率), 为黄色固体, mp 167-169°C: $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 7.7(m, 1H), 7.24(s, 1H), 7.18(m, 1H), 5.08(br s, 2H), 3.99(s, 3H), 3.97(d, 3H), 3.84(s, 1H)。

[0324] 32. 制备 5-乙酰基-6-氨基-2-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-嘧啶-4-羧酸甲酯 (化合物 32)

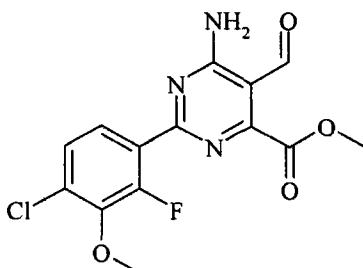
[0325]



[0326] 将 6-氨基-2-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-5-(1-乙氧基-乙烯基)嘧啶-4-羧酸甲酯 (0.235g, 0.616mmol) 溶解在 THF (5mL) 和 2N HCl (0.616mL, 1.231mmol), 并于环境温度搅拌 3 小时。反应混合物经浓缩, 用水研磨并过滤。产物用甲醇洗涤, 并真空干燥, 得到标题化合物 (0.205g, 94% 产率): $^1\text{H NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ δ 7.7(br s, 2H), 7.63(dd, 1H), 7.42(dd, 1H), 3.92(s, 3H), 3.85(s, 3H), 2.46(s, 3H)。

[0327] 33. 制备 6-氨基-2-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-5-甲酰基-嘧啶-4-羧酸甲酯 (化合物 33)

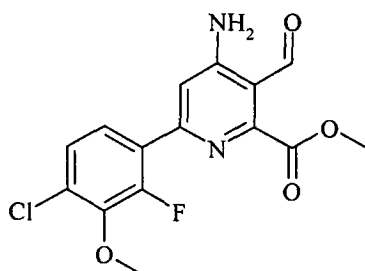
[0328]



[0329] 将 6-氨基-2-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-5-乙烯基嘧啶-4-羧酸甲酯 (0.500g, 1.5mmol) 溶解在 THF (3mL) 和水 (3mL) 中。加入四氧化钨 (4mg, 0.015mmol), 并搅拌反应混合物 2 分钟。然后, 历时 2 分钟加入高碘酸钠 (0.63g, 3mmol)。在环境温度搅拌反应混合物 16 小时, 然后倒入水 (150mL) 中, 并用二氯甲烷萃取三次。合并的有机层经干燥, 过滤并浓缩, 得到标题化合物 (490mg, 98% 产率), 纯度足够用于后续反应。通过反相色谱法得到分析样品: $^1\text{HNMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 10.31(s, 1H), 8.72(br s, 1H), 7.77(dd, 1H), 7.23(m, 1H), 6.03(br s, 1H), 4.06(s, 3H), 4.01(d, 3H)。

[0330] 通过实施例 33 的方法制备的另一化合物为:

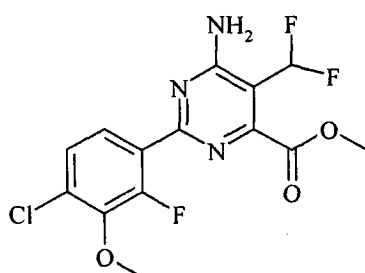
[0331]



[0332] 4-氨基-6-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-3-甲酰基吡啶-2-羧酸甲酯(化合物 34): $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 10.27(s, 1H), 7.75(t, $J = 8.6\text{Hz}$, 1H), 7.28(dd, $J = 8.6, 1.9\text{Hz}$, 1H), 7.25(d, $J = 1.7\text{Hz}$, 1H), 7.12(m, 2H), 5.3(s, 2H), 4.03(s, 3H), 3.98(d, $J = 1.0\text{Hz}$, 3H)。

[0333] 34. 制备 6-氨基-2-(4-氯-2-氟-3-甲氧基-苯基)-5-二氟甲基嘧啶-4-羧酸甲酯(化合物 35)

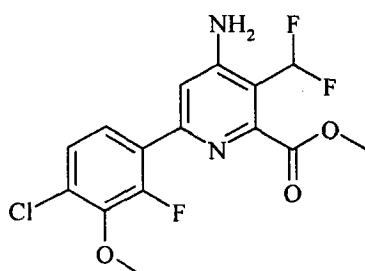
[0334]



[0335] 6-氨基-2-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-5-甲酰基嘧啶-4-羧酸甲酯(0.120, 0.35mmol) 溶解在二氯甲烷(5mL)和乙醚(3mL)中,并温和加热。在溶液冷却至环境温度后,加入二乙基氨基三氟化硫(0.5g, 3.15mmol),将反应混合物温和加热至获得澄清溶液。在环境温度搅拌反应混合物过夜,然后用甲醇淬灭,并真空浓缩。产物通过快速色谱法在硅胶(乙酸乙酯/己烷梯度)上纯化,得到标题化合物(62mg, 48%产率): $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 7.69(dd, 1H), 7.42(t, 1H), 7.24(dd, 1H), 5.83(br s, 2H), 4.02(s, 3H), 4.0(d, 3H)。

[0336] 通过实施例 34 的方法制备的另一化合物为:

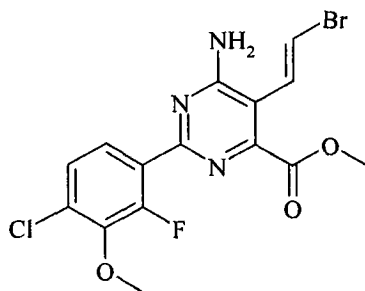
[0337]



[0338] 4-氨基-6-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-3-二氟甲基吡啶-2-羧酸甲酯(化合物 36): $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 7.76(t, $J = 8.2\text{Hz}$, 1H), 7.40(t, $J = 53.4\text{Hz}$, s, 1H), 7.23(m, 1H), 7.14(m, 1H), 5.09(s, 2H), 3.99(s, 3H), 3.97(s, 3H)。

[0339] 35. 制备 6-氨基-5-((E)-2-溴乙烯基)-2-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)嘧啶-4-羧酸甲酯(化合物 37)

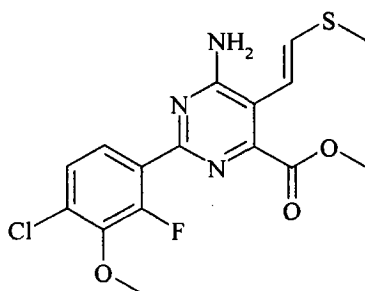
[0340]



[0341] 将 6-氨基-2-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-5-乙烯基嘧啶-4-羧酸甲酯 (0.720g, 2.13mmol) 溶解在氯仿 (20mL) 中, 并加入溴 (0.511g, 3.2mmol)。在环境温度搅拌反应混合物 2 小时, 然后真空浓缩。产物溶解在二氯甲烷 (20mL) 中, 用三乙胺 (0.430g, 4.26mmol) 处理, 在环境温度搅拌 2 小时, 然后真空浓缩。产物通过快速色谱法在硅胶 (二氯甲烷 / 乙酸乙酯梯度) 上纯化, 得到标题化合物 (0.5g, 两步的产率为 56%) 为白色固体, mp 171-173°C; $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 7.66(dd, 1H), 7.22(dd, 1H), 7.22(d, 1H), 6.72(d, 1H), 5.37(br s, 2H), 4.0(s, 3H), 3.97(s, 3H)。

[0342] 36. 制备 6-氨基-2-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-5-((E)-2-甲基硫基(sulfanyl) 乙烯基) 嘧啶-4-羧酸甲酯 (化合物 38)

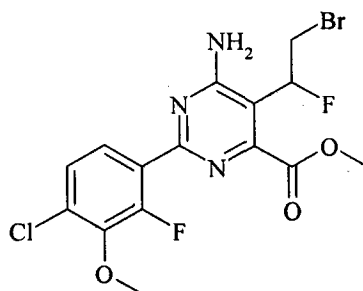
[0343]



[0344] 将 6-氨基-5-((E)-2-溴乙烯基)-2-(4-氯-2-氟-3-甲氧基-苯基)嘧啶-4-羧酸甲酯 (0.915g, 2.196mmol) 溶解在 DMSO (10mL) 中, 并加入甲硫醇钠 (sodiumthiomethoxide) (0.169g, 2.416mmol)。于环境温度保持 30 分钟后, 反应混合物用水稀释, 并用乙酸乙酯萃取。有机相用石油醚稀释以降低残余 DMSO 的溶解度, 用水洗涤三次, 过滤并浓缩。产物通过快速色谱法 (己烷 / 乙酸乙酯梯度) 纯化, 得到标题化合物 (0.510g, 60.5% 产率), 为黄色固体; $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 7.63(dd, 1H), 7.19(dd, 1H), 6.74(d, 1H), 6.32(d, 1H), 5.34(br s, 2H), 3.99(d, 3H), 3.94(s, 3H), 2.41(s, 3H)。

[0345] 37. 制备 6-氨基-5-(2-溴-1-氟乙基)-2-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)嘧啶-4-羧酸甲酯

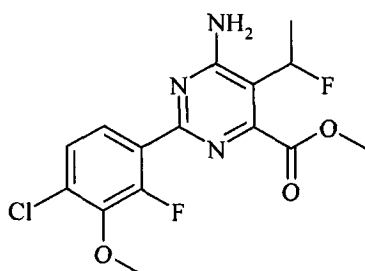
[0346]



[0347] 将 6-氨基-2-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-5-乙烯基嘧啶-4-羧酸甲酯 (0.611g, 1.809mmol) 和 N-溴琥珀酰亚胺 (0.386g, 2.171mmol) 溶解在二氯甲烷 (10ml) 中, 反应混合物冷却至 0°C。然后滴加三乙胺三氢氟酸盐 (Triethylaminetrihydrofluoride) (0.884mL, 5.43mmol), 使反应混合物温热至环境温度并搅拌过夜。加入水和另外的二氯甲烷。分若干份加入碳酸氢钠 (0.760g, 9.05mmol) 直到不再观察到气体生成。有机相经干燥和真空浓缩。产物通过快速色谱法在硅胶 (第一次用二氯甲烷/乙酸乙酯梯度, 接着用己烷/乙酸乙酯梯度) 上纯化两次, 得到标题化合物 (352mg, 0.806mmol, 44.6% 产率), 为白色固体, mp 144-146°C; $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 7.67 (dd, 1H), 7.23 (dd, 1H), 6.32 (ddd, 1H), 5.77 (br s, 2H), 4.01 (s, 3H), 4.0 (d, 3H), 3.77-3.94 (m, 2H)。

[0348] 38. 制备 6-氨基-2-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-5-(1-氟乙基)嘧啶-4-羧酸甲酯 (化合物 39)

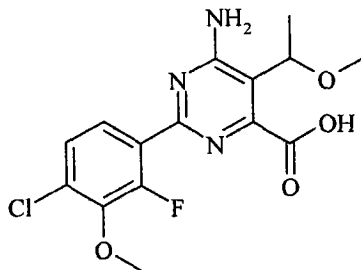
[0349]



[0350] 将 6-氨基-5-(2-溴-1-氟乙基)-2-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)嘧啶-4-羧酸甲酯 (324mg, 0.742mmol)、三正丁基锡烷 (0.396mL, 1.484mmol) 和 2,2'-偶氮二异丁腈 (3.05mg, 0.019mmol) 混合在 1,2-二甲氧基乙烷 (2.5mL) 中, 并在 CEM 微波反应器中于 100°C 加热至 15 分钟。真空浓缩冷却的反应混合物, 然后通过快速色谱法在硅胶 (二氯甲烷/乙酸乙酯梯度) 上纯化。通过快速色谱法在硅胶 (己烷/乙酸乙酯梯度) 上进行第二次纯化, 得到标题化合物 (162mg, 61.0% 产率) 为白色固体, mp 150-152°C; $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 7.64 (dd, 1H), 7.22 (dd, 1H), 6.26 (dq, 1H), 5.73 (br s, 2H), 4.00 (d, 3H), 3.98 (s, 3H), 1.80 (dd, 3H)。

[0351] 39. 制备 6-氨基-2-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-5-(1-甲氧基乙基)嘧啶-4-羧酸 (化合物 40)

[0352]

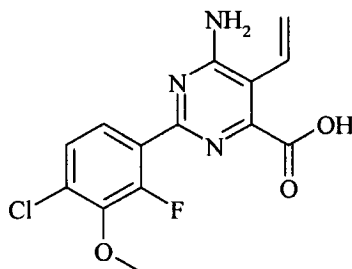


[0353] 将 6-氨基-2-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-5-(1-氟乙基)嘧啶-4-羧酸甲酯 (0.100g, 0.280mmol) 溶解/悬浮于甲醇 (10mL) 中, 并加入 2N 氢氧化钠 (0.561mL, 1.121mmol)。在环境温度搅拌反应混合物过夜, 并用 2N HCl 酸化, 并浓缩。所形成的沉淀经过滤, 用水洗涤, 并干燥, 得到标题化合物 (0.085g, 85% 产率), 为白色固体, mp 165-167°C; $^1\text{H NMR}(\text{DMSO}-d_6 \text{ 和 } 1 \text{ 滴 } \text{D}_2\text{O})$ δ 7.60 (dd, 1H), 7.39 (dd, 1H), 4.55 (q, 1H), 3.91 (s, 3H),

3. 17(s, 3H), 1. 41(dd, 3H)。

[0354] 40. 制备 6-氨基-2-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-5-乙烯基嘧啶-4-羧酸(化合物 41)

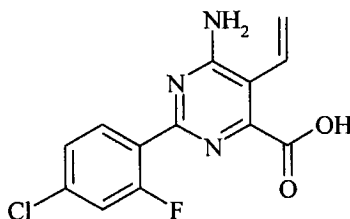
[0355]



[0356] 将 6-氨基-2-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-5-乙烯基嘧啶-4-羧酸甲酯(200mg, 0. 59mmol) 溶解在甲醇(15mL) 中, 并加入 2N 氢氧化钠(1mL, 2mmol)。反应混合物在环境温度搅拌 2 小时, 用略微过量的 2N HCl 酸化, 并浓缩。滤出形成的晶体, 用水洗涤, 用乙醚洗涤, 并真空干燥, 得到标题化合物(136mg, 71% 产率): mp 167-168°C; ¹H NMR(DMSO-d₆ 和 1 滴 D₂O) δ 7. 62(m, 1H), 7. 43(m, 1H), 6. 65(dd, 1H), 5. 67(m, 2H), 3. 92(d, 3H)。

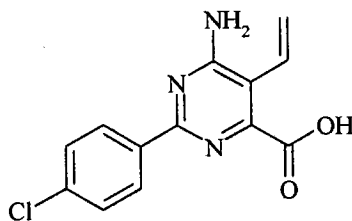
[0357] 通过实施例 40 的方法制备的其他化合物包括:

[0358]



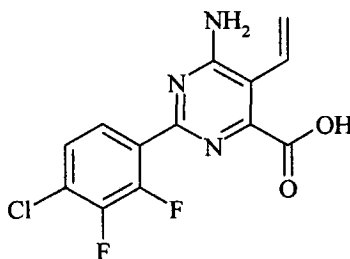
[0359] 6-氨基-2-(4-氯-2-氟苯基)-5-乙烯基嘧啶-4-羧酸(化合物 42): mp 167-169°C; ¹H NMR(DMSO-d₆ 和 1 滴 D₂O) δ 7. 91(m, 1H), 7. 51(m, 1H), 7. 40(m, 1H), 6. 65(dd, 1H), 5. 58(m, 2H)。

[0360]



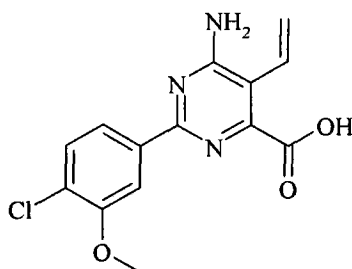
[0361] 6-氨基-2-(4-氯苯基)-5-乙烯基嘧啶-4-羧酸(化合物 43): ¹H NMR(DMSO-d₆) δ 13. 6(bs, 1H), 8. 26(d, 2H), 7. 53(d, 2H), 7. 19(bs, 2H), 6. 66(m, 1H), 5. 54(m, 2H), 5. 63(dd, 1H), 5. 56(dd, 1H)。

[0362]



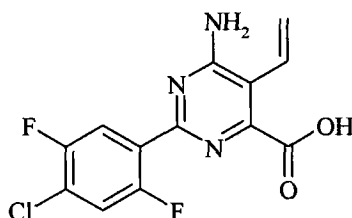
[0363] 6-氨基-2-(4-氯-2,3-二氟苯基)-5-乙烯基嘧啶-4-羧酸(化合物44): mp 170-172 °C; $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 和 1 滴 D_2O) δ 7.76(m, 1H), 7.51(m, 1H), 6.63(dd, 1H), 5.52-5.61(m, 2H)。

[0364]



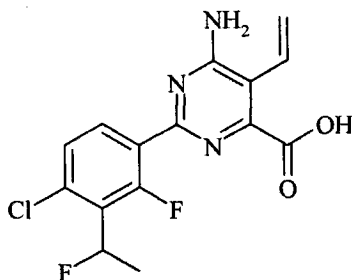
[0365] 6-氨基-2-(4-氯-3-甲氧基苯基)-5-乙烯基嘧啶-4-羧酸(化合物45): $^1\text{HNMR}$ (DMSO- d_6) δ 7.96(m, 1H), 7.88(m, 1H), 7.52(m, 1H), 7.20(br s, 2H), 6.65(dd, 1H), 5.48-5.61(m, 2H), 3.93(s, 3H)。

[0366]



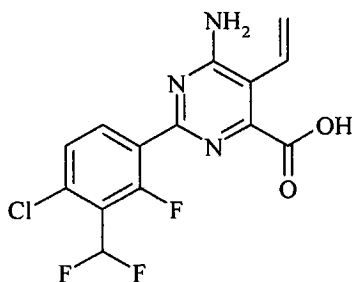
[0367] 6-氨基-2-(4-氯-2,5-二氟苯基)-5-乙烯基嘧啶-4-羧酸(化合物46): $^1\text{HNMR}$ (CDCl_3 加 DMSO- d_6) δ 7.79(dd, 1H), 7.07(dd, 1H), 6.82(dd, 1H), 6.02(br s, 2H), 5.55-5.57(m, 2H)。

[0368]



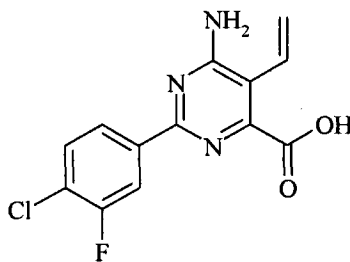
[0369] 6-氨基-2-(4-氯-2-氟-3-(1-氟乙基)苯基)-5-乙烯基嘧啶-4-羧酸(化合物47): mp 150-153 °C. $^1\text{H NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ 7.86(br t, 1H, $J = 8\text{Hz}$), 7.46(br d, 1H, $J = 8\text{Hz}$), 7.27(br s, 2H), 6.65(dd, 1H, $J = 12, 18\text{Hz}$), 6.16(dq, 1H, $J = 6, 46\text{Hz}$), 5.49-5.65(m, 2H), 1.73(dd, 3H, $J = 7, 23\text{Hz}$)。

[0370]



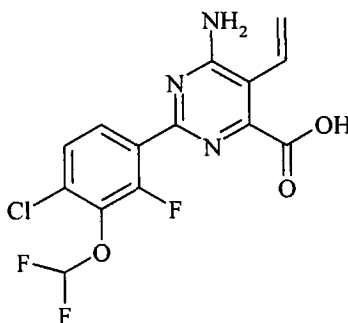
[0371] 6-氨基-2-(4-氯-3-二氟甲基-2-氟苯基)-5-乙烯基嘧啶-4-羧酸(化合物 48): ^1H NMR(DMSO- d_6) δ 8.06(t, 1H, $J = 8\text{Hz}$), 7.57(d, 1H, $J = 8\text{Hz}$), 7.13-7.43(m, 4H), 6.66(dd, 1H, $J = 11, 17\text{Hz}$), 5.51-5.67(m, 2H)。

[0372]



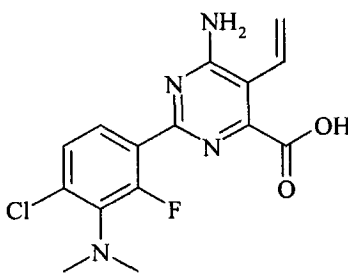
[0373] 6-氨基-2-(4-氯-3-氟苯基)-5-乙烯基嘧啶-4-羧酸(化合物 49): ^1H -NMR(DMSO- d_6) δ 8.17(m, 2H), 7.55(m, 1H), 6.76(dd, $J = 11, 6\text{Hz}$, 1H), 5.64-5.58(m, 2H)。

[0374]



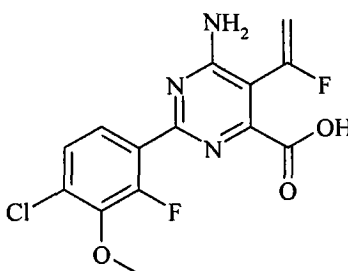
[0375] 6-氨基-2-(4-氯-3-二氟甲氧基-2-氟苯基)-5-乙烯基嘧啶-4-羧酸(化合物 50): ^1H -NMR(DMSO- d_6) δ 13.61(s, 1H), 7.85(t, $J = 8\text{Hz}$, 1H), 7.53(dd, $J = 7, 1.7\text{Hz}$, 1H), 7.29(bs, 2H), 7.23(t, $J = 7.2\text{Hz}$, 1H), 6.62(dd, $J = 11, 6\text{Hz}$, 1H), 5.61-5.49(m, 2H)。

[0376]



[0377] 6-氨基-2-(4-氯-3-二甲基氨基-2-氟苯基)-5-乙烯基嘧啶-4-羧酸(化合物 51): ^1H NMR(DMSO- d_6 +1 滴 D_2O) δ 7.55(dd, 1H), 7.34(dd, 1H), 6.63(dd, 1H), 5.51-5.62(m, 2H), 2.81(d, 6H)。

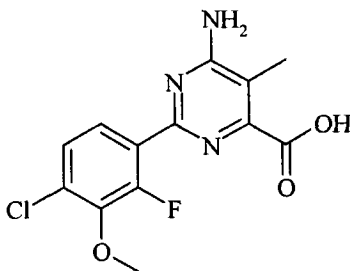
[0378]



[0379] 6-氨基-2-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-5-(1-氟乙基)嘧啶-4-羧酸(化

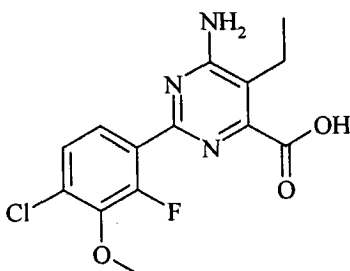
合物 52) : $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 和 1 滴 D_2O) δ 7.62 (dd, 1H), 7.42 (dd, 1H), 5.23 (dd, 1H), 4.94 (dd, 1H), 3.92 (s, 3H)。

[0380]



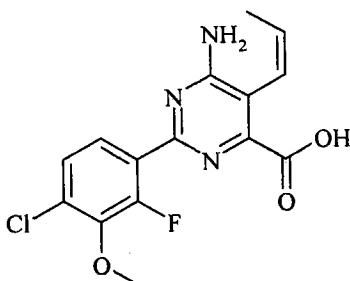
[0381] 6-氨基-2-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-5-甲基咪唑-4-羧酸 (化合物 53) : mp201-203°C : $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 和 1 滴 D_2O) δ 7.57 (m, 1H), 7.38 (m, 1H), 2.11 (s, 3H)。

[0382]



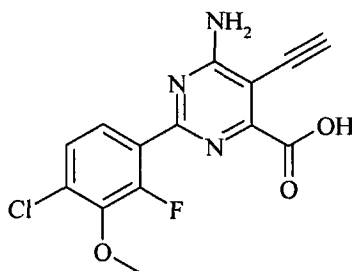
[0383] 6-氨基-2-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-5-乙基咪唑-4-羧酸 (化合物 54) : $^1\text{HNMR}$ (DMSO- d_6) δ 7.59 (dd, 1H), 7.37 (dd, 1H), 7.18 (br s, 2H), 3.9 (s, 3H), 2.56 (q, 2H), 1.08 (t, 3H)。

[0384]



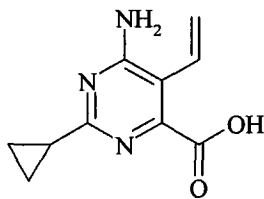
[0385] 6-氨基-2-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-5-((Z)-丙烯基)咪唑-4-羧酸 (化合物 55) : $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 和 1 滴 D_2O) δ 7.63 (m, 1H), 7.40 (m, 1H), 6.17 (dd, 1H), 5.94 (m, 1H), 1.52 (dd, 3H)。

[0386]



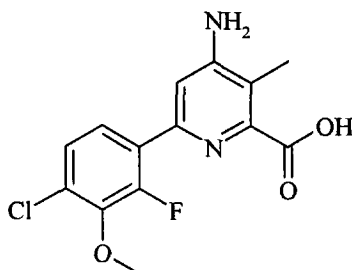
[0387] 6-氨基-2-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-5-乙炔基咪唑-4-羧酸 (化合物 56) : $^1\text{HNMR}$ (DMSO- d_6 和 1 滴 D_2O) δ 7.67 (m, 1H), 7.43 (m, 1H), 4.79 (s, 1H), 3.92 (s, 3H)。

[0388]



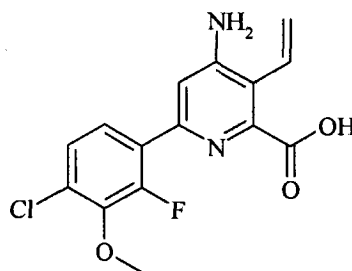
[0389] 6-氨基-2-环丙基-5-乙烯基吡啶-4-羧酸(化合物 57): mp 187-189 °C :
¹HNMR (DMSO-d₆) δ 7.7 (br s, 2H), 7.1 (dd, 1H), 5.92-6.07 (m, 2H), 2.49 (m, 1H), 1.47 (m, 4H)。

[0390]



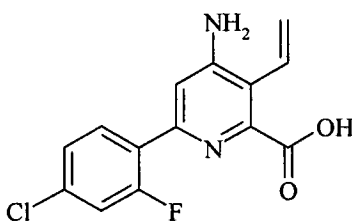
[0391] 4-氨基-6-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-3-甲基吡啶-2-羧酸(化合物 58):
¹HNMR (DMSO-d₆ 和 1 滴 D₂O) δ 7.52 (m, 1H), 7.43 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.2 (s, 3H)。

[0392]



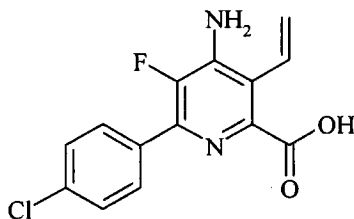
[0393] 4-氨基-6-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-3-乙烯基吡啶-2-羧酸(化合物 59):
¹HNMR (DMSO-d₆) δ 7.62 (m, 1H), 7.40 (dd, 1H), 7.10 (d, 1H), 6.70 (dd, 1H), 6.41 (br s, 2H),
 5.45-5.57 (m, 2H), 3.92 (d, 3H)。

[0394]



[0395] 4-氨基-6-(4-氯-2-氟苯基)-3-乙烯基吡啶-2-羧酸(化合物 60):
 mp 209-211 °C。 ¹HNMR (MeOH-d₄) δ 7.65 (m, 1H), 7.46 (m, 2H), 6.96 (d, 1H), 6.76 (dd, 1H),
 5.75 (dd, 1H), 4.68 (dd, 1H)。

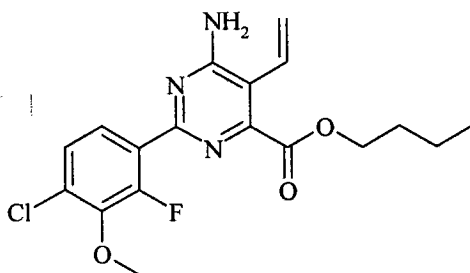
[0396]



[0397] 4-氨基-6-(4-氯苯基)-5-氟-3-乙烯基吡啶-2-羧酸(化合物61):¹H NMR(DMSO-d₆) δ 7.87(m, 2H), 7.55(m, 2H), 6.74(dd, 1H), 5.52-5.56(m, 2H)。

[0398] 41. 制备6-氨基-2-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-5-乙烯基嘧啶-4-羧酸丁基酯(化合物62)

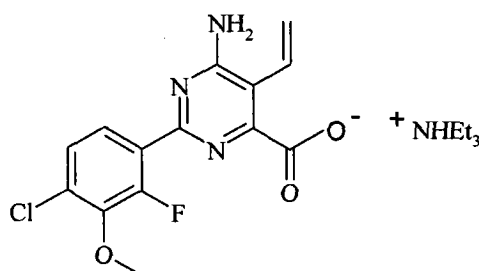
[0399]



[0400] 将6-氨基-2-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-5-乙烯基嘧啶-4-羧酸(0.150g, 0.46mmol)、碘丁烷(0.111g, 0.60mmol)和碳酸锂(0.044g, 0.6mmol)混合在DMF(1.5mL)中,并加热至60℃过夜。冷却的反应混合物经浓缩,并在乙酸乙酯和水之间分配。有机相经干燥并浓缩。产物通过快速色谱法在硅胶(乙酸乙酯/己烷梯度)上纯化,得到标题化合物(0.092g, 52.3%产率):¹H NMR(CDCl₃) δ 7.65(dd, 1H), 7.19(dd, 1H), 7.75(dd, 1H), 5.62-5.67(m, 2H), 5.35(br s, 2H), 4.34(t, 3H), 3.99(dd, 3H), 1.74(m, 2H), 1.45(m, 2H), 0.97(t, 3H)。

[0401] 42. 制备6-氨基-2-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-5-乙烯基嘧啶-4-羧酸的三乙胺盐(化合物63)

[0402]



[0403] 通过添加1mL的三乙胺,将6-氨基-2-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-5-乙烯基嘧啶-4-羧酸(36mg)溶解在10mL的二氯甲烷。真空除去溶剂和过量的三乙胺,得到标题化合物,定量产率。

[0404] 43. 除草性组合物的制备

[0405] 在下列示例性组合中,份数和百分比都基于重量。

[0406]

乳油

制剂 A

	<u>WT%</u>
化合物 1	26.2
Polyglycol 26-3	5.2
非离子型乳化剂-(二仲丁基)-苯基-(氧化丙烯)与(氧化乙烯)的嵌段共聚物 ((di-sec-butyl)-phenyl-poly(oxypropylene)block polymer with (oxyethylene)). 聚氧化乙烯含量是 12 摩尔	
Witconate P12-20 (阴离子型乳化剂-十二烷基苯磺酸钙-60 重量%活性)	5.2
Aromatic 100 (二甲苯类芳香族溶剂(Xylene range aromatic solvent))	63.4

制剂 BWT%

[0407]

化合物 3	3.5
Sunspray 11N (石蜡油)	40.0
Polyglycol 26-3	19.0
油酸	1.0
二甲苯类芳香族溶剂	36.5

制剂 C

	<u>WT%</u>
化合物 9	13.2
Stepon C-65	25.7
Ethomeen T/25	7.7
Ethomeen T/15	18.0
二甲苯类芳香族溶剂	35.4

制剂 D

	<u>WT%</u>
化合物 2	30.0
Agrimer Al-10LC (乳化剂)	3.0
N-甲基吡咯烷-2-酮	67.0

制剂 E

	<u>WT%</u>
化合物 18	10.0
Agrimul 70-A (分散剂)	2.0
Amsul DMAP 60 (增稠剂)	2.0
Emulsogen M (乳化剂)	8.0
Attagel 50 (悬浮助剂)	2.0
作物油(Crop oil)	76.0

[0408] 这些乳油可以用水稀释以得到就控制杂草而言合适浓度的乳液。

[0409]

可湿性粉剂

制剂 F

	<u>WT%</u>
化合物 44	26.0
Polyglycol 26-3	2.0
Polyfon H	4.0
Zeosyl 100 (沉淀水合 SiO ₂)	17.0
Barden 粘土+惰性物(inert)	51.0

制剂 G

	<u>WT%</u>
化合物 58	62.4
Polyfon H (木质素磺酸钠(sodium salt of lignin sulfonate))	6.0
Sellogen HR (萘磺酸钠)	4.0
Zeosyl 100	27.6

制剂 H

	<u>WT%</u>
化合物 59	1.4
Kunigel V1 (载体)	30.0
Stepanol ME Dry (湿润剂)	2.0
Tosnanon GR 31A (粘合剂)	2.0
Kaolin NK-300 粘土(填充剂)	64.6

[0410] 将活性成分应用至相应的载体,然后将它们混合并研磨得到润湿性和悬浮能力出色的可湿性粉剂。通过用水稀释这些可湿性粉剂,可以得到就控制杂草而言合适浓度的混悬液。

[0411]

水分散性颗粒剂

制剂 I

	<u>WT%</u>
化合物 57	26.0
Sellogen HR	4.0
Polyfon H	5.0
Zeosyl 100	17.0
高岭土	48.0

[0412] 将活性成分加入水合二氧化硅中,然后与其他成分混合,并研磨成粉末。用水团聚粉末,并过筛得到 -10 至 +60 筛目的颗粒。通过将这些颗粒分散在水中,可以得到就控制杂草而言合适浓度的混悬液。

[0413]

颗粒剂

制剂 J

	<u>WT%</u>
化合物 50	5.0
Celetom MP-88	95.0

[0414] 在极性溶剂(如 N-甲基吡咯烷酮、环己酮、 γ -丁内酯等)中,将活性成分应用至 Celetom MP 88 载体或至其他合适的载体。所得颗粒剂可由手动、颗粒施用器、飞机等方式施用,以控制杂草。

[0415]

制剂 K

	<u>WT%</u>
化合物 41	1.0
Polyfon H	8.0
Nekal BA 77	2.0
硬脂酸锌	2.0
Barden 粘土	87.0

[0416] 共混所有物料并研磨成粉末,然后加入水,搅拌粘土状混合物直至形成糊(paste)。通过模具挤出混合物,得到合适尺寸的颗粒剂。

[0417]

水溶性液体

制剂LWT%

化合物62	3.67
乙醇胺pH缓冲液	0.5
水	95.83

[0418] 将活性成分溶于适当量的水中,然后加入作为缓冲剂的乙醇胺(monoethanolamine)。可加入水溶性表面活性剂。可引入其它助剂以改善物理、化学和/或制剂性质。

[0419] 44. 一般芽后除草活性的评估

[0420] 在表面积为 103 平方厘米的塑料盆中将所需测试植物物种的种子或果核种植在 Sun Gro MetroMix® 360 种植混合物 (planting mixture) 中,所述种植混合物通常具有 6.0 至 6.8 的 pH 以及 30% 的有机物含量。当要求保证发芽良好和植物健康时,采用杀真菌处理和/或其他化学或物理处理。植物在温室里生长 7-21 天,约 15 小时的光周期,其中白天保持在 23-29°C,夜间保持在 22-28°C。规律地添加营养素和水,必要时由顶置金属卤化物 1000 瓦的灯提供补充照明。当植物长到第一或第二真叶 (true leaf) 阶段时,将该植物用于测试。

[0421] 将由要测试的最高施用率确定的称重量的每种测试化合物置于 25mL 的玻璃小瓶中,并溶解在 4mL 的丙酮和二甲基亚砷 (DMSO) 的 97 : 3v/v (体积 / 体积) 混合物中,得到浓缩的储备液。如果测试化合物不易于溶解,则温热和/或超声处理该混合物。所得浓缩的储备液以 20mL 的含丙酮、水、异丙醇、DMSO、Atplus 411F 作物油浓缩物和 Triton® X-155 表面活性剂 (比率为 48.5 : 39 : 10 : 1.5 : 1.0 : 0.02v/v) 的水性混合物稀释,得到含有最高施用率的喷雾溶液。其他施用率按下述方法得到:连续稀释 12mL 的高施用率溶液成为含有 2mL 的丙酮和 DMSO 的 97 : 3v/v (体积 / 体积) 混合物和 10mL 的水性混合物的溶液,所述水性混合物含有丙酮、水、异丙醇、DMSO、Atplus 411F 作物油浓缩物和 Triton X-155 表面活性剂 (比率为 48.5 : 39 : 10 : 1.5 : 1.0 : 0.02v/v),得到高施用率的 1/2×、1/4×、1/8× 和 1/16× 施用率。化合物要求基于 12mL 施用体积,施用率为 187L/ha。使用顶置的配备 8002E 喷嘴的 Mandel 履带式喷雾器 (track sprayer) 将配制的化合物施用至植物材料,将所述履带式喷雾器校准为在 0.503 平方米的施用面积上递送 187L/ha,喷洒高度为平均植物株冠高度上方 18 英寸 (43cm)。对照植物以相同的方式喷洒空白溶剂 (solvent blank)。

[0422] 处理过的植物和对照植物如上所述置于温室中,并用地下灌溉方式浇水以防止洗掉测试化合物。14 天后,视觉上确定测试植物的状况,并与未经处理的植物的状况比较,以 0 至 100% 的等级评分,其中 0 相当于没有损伤,100 相当于完全杀死。

[0423] 一些测试化合物、采用的施用率、测试的植物物种和结果示于表 1 中。

[0424] 表 1. 芽后杂草控制

[0425]

化合物	施用率	CHEAL	ABUTH	EPHHL	ECHCG	ORYSA
	g ai/ha					
1	280	80	15	100	0	0
2	280	100	95	100	95	0
3	70	100	100	100	95	15
4	140	100	100	100	0	0
5	140	100	100	100	80	5
6	280	90	100	70	80	0
7	280	95	60	70	0	0
8	280	100	100	50	100	0
9	140	95	90	100	90	0
10	280	40	50	75	0	0
11	70	100	100	100	90	0
12	140	100	100	50	50	0
13	280	100	90	60	0	0
14	70	100	100	100	100	10
15	140	100	100	100	100	5
16	140	95	100	80	0	0
17	280	100	100	100	100	0
18	140	100	100	40	90	0
19	280	100	100	100	85	85
20	280	100	85	100	70	0
21	140	100	85	100	70	0
22	70	95	85	100	95	0

23	70	95	85	100	95	10
----	----	----	----	-----	----	----

[0426]

24	140	85	80	85	70	0
25	280	100	70	100	0	0
26	140	100	100	90	70	0
27	280	30	80	100	0	0
28	280	75	85	90	75	0
29	280	85	85	75	0	10
30	140	100	100	90	0	0
31	140	95	95	100	80	0
32	280	70	70	100	0	0
33	229	50	80	100	0	0
34	280	90	100	95	95	0
35	280	85	75	90	0	0
36	280	95	100	95	95	0
37	280	90	80	90	0	10
38	280	100	90	100	60	0
39	140	60	80	85	30	0
40	280	100	85	100	90	35
41	70	100	100	100	100	65
43	280	100	90	100	90	35
44	70	100	100	100	100	15
45	280	95	0	60	60	0
46	140	100	90	95	90	40

47	70	100	90	100	100	50
49	140	100	65	100	NT	0
50	280	100	95	100	100	45
51	140	100	100	90	95	60
52	140	95	95	100	90	65
53	140	100	90	100	90	0
54	280	100	90	100	90	0
55	70	100	100	100	100	15
56	140	95	80	90	75	0
57	140	100	90	100	30	5
58	280	50	90	90	50	0
59	140	100	100	100	100	0
60	140	100	70	80	35	15
61	140	100	100	95	NT	50
62	140	100	100	100	NT	25
63	70	100	95	100	90	75

[0427] CHEAL = 藜 (lambsquarter) (藜 (Chenopodium album))

[0428] ABUTH = 苘麻 (velvetleaf) (苘麻 (Abutilon theophrasti))

[0429] EPHHL = 猩猩草 (wild poinsettia) (猩猩草 (Euphorbia heterophylla))

[0430] ECHCG = 稗 (barnyardgrass) (稗 (Echinochloa crus-galli))

[0431] ORYSA = 稻 (rice) (稻 (Oryza sativa))

[0432] NT = 未测试

[0433] 45. 一般芽前除草活性评估

[0434] 将所需植物物种的种子种植在土壤基质中, 该土壤基质通过混合粘土 (loam soil) (43% 淤泥、19% 粘土 (clay) 和 38% 沙, pH 8.1 且有机物含量为 1.5%) 和沙 (比率为 70 比 30) 制备。土壤基质装在表面积为 127 平方厘米的塑料盆中。当要求保证发芽良好和植物健康时, 采用杀真菌处理和 / 或其他化学或物理处理。

[0435] 将由要测试的最高施用率确定的称重量的每种测试化合物置于 25mL 的玻璃瓶中, 并溶解在 6mL 的丙酮和二甲基亚砷 (DMSO) 的 97 : 3v/v (体积 / 体积) 混合物中, 以得

到浓缩的储备液。如果测试化合物不易于溶解,则温热和/或声处理该混合物。所得储备液以 18mL Tween® 20 表面活性剂的 0.1% v/v 水溶液稀释,得到含有最高施用率的喷雾溶液。其他施用率按下述方法得到:连续稀释 12mL 的高施用率溶液成为含有 3mL 丙酮和 DMSO 的 97 : 3v/v (体积/体积) 混合物和 9mL Tween® 20 表面活性剂的 0.1% v/v 水溶液的溶液,得到高施用率的 1/2×、1/4×、1/8× 和 1/16× 施用率。化合物要求基于 12mL 施用体积,施用率为 187L/ha。将配制的化合物施用至土壤表面,使用顶置的配备 8002E 喷嘴的 Mandel 履带式喷雾器 (track sprayer),将其校准为在 0.503 平方米的施用面积上递送 187L/ha,喷洒高度为平均植物株冠高度上方 18 英寸 (43cm)。对照盆以相同的方式喷洒空白溶剂 (solventblank)。

[0436] 处理过的盆和对照盆置于温室中,保持该温室约 15 小时的光周期,白天温度为 23-29°C,夜间为 22-28°C。规律地添加营养素和水,必要时由顶置金属卤化物 1000 瓦的灯提供补充照明。由顶部灌溉 (top irrigation) 浇水。20-22 天后,视觉上观察测试植物发芽和生长的状况,并与未经处理的植物的发芽和生长状况比较,以 0 至 100% 的等级评分,其中 0 相当于没有损伤,100 相当于完全杀死或没有发芽。

[0437] 一些测试化合物、采用的施用率、测试的植物物种和结果示于表 2 中。

[0438] 表 2. 芽前杂草控制

[0439]

化合物	施用率	CHEAL	ABUTH	EPHHL	ECHCG	ORYSA
	g ai/ha					
1	140	100	80	100	80	30
2	140	80	40	95	0	15
3	140	100	80	100	80	30
4	280	100	90	100	50	0

[0440]

5	140	95	100	90	0	10
11	70	100	100	100	100	95
14	140	100	100	100	95	95
21	140	40	60	80	0	0
28	140	95	95	100	70	20
42	140	100	100	100	30	10

43	140	100	100	100	90	90
45	140	60	0	0	10	30
53	140	100	100	100	80	0
55	140	100	100	100	60	30
59	140	100	100	100	100	0

[0441] CHEAL = 藜 (lambquarter) (藜 (Chenopodium album))

[0442] ABUTH = 苘麻 (velvetleaf) (苘麻 (Abutilon theophrasti))

[0443] EPHHL = 猩猩草 (wild poinsettia) (猩猩草 (Euphorbia heterophylla))

[0444] ECHCG = 稗 (barnyardgrass) (稗 (Echinochloa crus-galli))

[0445] ORYSA = 稻 (rice) (稻 (Oryza sativa))